

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
Туневой Натальи Александровны  
на тему: «Диагностически значимые микробиологические показатели в развитии периимплантитов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по научной специальности: 1.5.11 – Микробиология (медицинские науки)

### Актуальность избранной темы.

В настоящее время установка дентальных имплантатов является рутинной практикой при восстановлении утраченных зубов. В норме после установки дентальных имплантатов в периимплантной области должны отсутствовать признаки воспаления. Однако с увеличением количества устанавливаемых дентальных имплантатов появляются сообщения об осложнениях, характеризующихся воспалительными проявлениями в мягких тканях, окружающих имплантат, с последующей потерей опорной костной ткани в отдаленном периоде. Одним из наиболее важных факторов риска периимплантита является инфицирование периимплантной области микроорганизмами. Вместе с тем имеющиеся научные данные в основном характеризуют состояние микробиоты лишь при пародонтитах, в то время как микробиоциноз периимплантных зон в настоящее время недостаточно изучен. Нередко пародонтит сопутствует периимплантиту, и микробный состав в таких случаях может отличаться, о чем пока существует мало информации.

Входными воротами хеликобактерной инфекции является ротовая полость, однако роль *Helicobacter pylori* в прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта не изучена. Рост антибиотикорезистентности у микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания пародонта, требует пересмотра существующих схем и поиска новых эффективных подходов к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта.

Поэтому выбранная Натальей Александровной тема диссертационного исследования крайне важна и своевременна как для пополнения теоретических знаний об особенностях микробиологических показателей в развитии периимплантитов, так и для открывающейся перспективы в выборе профилактических и лечебных мероприятий при данном заболевании.

Необходимо отметить, что актуальность проведенных Туневой Н.А. исследований соответствует пункту 20(в) приоритетных направлений Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации,

утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)»).

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

Положения и выводы диссертационной работы обоснованы полностью раскрытой целью научного исследования и выполненными задачами, поставленными для ее достижения. Для правильного выбора цели исследования автором диссертационной работы проанализирован достаточный объем источников литературы (всего 152: 107 отечественных, 45 зарубежных). Все данные, полученные в ходе выполнения задач исследования, подвергнуты глубокому теоретическому анализу с учетом уже имеющихся знаний в сфере научных интересов автора. Положения, выносимые на защиту, и полученные выводы имеют логическое подтверждение в тексте и хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками. Каждое положение и вывод имеют смысловое и фактическое обоснование и логично связаны между собой единой целью исследования.

Практические рекомендации лаконично и четко прописаны в соответствующем разделе работы, выполнимы и могут быть использованы специалистами учреждений различного профиля: научного, диагностического и лечебного.

Достоверность и новизна полученных результатов.

Достоверность полученных результатов основана на большом объеме проведенных исследований, выполненных на высоком методическом уровне. Так, в исследование был включен клинический материал из периимплантных зон 127 пациентов, наблюдающихся и получающих лечение в частной стоматологической клинике ООО «Стоматологическая клиника», г. Киров. Исследования с участием пациентов проводили согласно разрешению Локального этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации – Протокол № 31/2018 от 12.11.2018 г. и № 2/2022 от 21.02.2022 г.

При этом соискателем использован целый ряд классических и современных методов исследования: микробиологических и молекулярно-биологических, иммунохроматографический метод, метод синтеза наночастиц коллоидного серебра. Все полученные автором результаты статистически обработаны с применением программных пакетов MS Excel, Statsoft Statistica 10.0, WinBUGS 1.4.3. Выбор метода обработки соответствовал объему и формату проведенных исследований. Положения и выводы основаны на достоверных статистических данных.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов заключается в следующем:

- Впервые обосновано наличие двух групп культивируемых облигатных анаэробов: способствующих развитию патологических процессов в периимплантной зоне (*Bacteroides* spp, *Prevotella* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Actinomyces* spp) и уменьшающих развитие воспалительных изменений при периимплантите (*Veillonella parvula*, *Bifidobacterium dentium*, *Neisseria* spp, *Lactobacillus* spp).
- При мукозите в сочетании с пародонтитом установлена корреляционная связь между количеством некоторых представителей *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rothia* spp и степенью выраженности клинических, гигиенических и рентгенологических изменений.
- С помощью молекулярно-генетического метода (ПЦР в режиме реального времени) показано увеличение частоты встречаемости и количества плохо культивируемых микроорганизмов (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Candida albicans*) при прогрессировании периимплантита с преимущественным преобладанием количества микроорганизмов в периимплантных зонах у лиц с пародонтитом.
- Доказано влияние *H. pylori* на развитие патологических процессов в периимплантной области. Среди лиц с мукозитом и прогрессирующим периимплантитом преобладают пациенты, из периимплантных зон которых

выделены штаммы *H. pylori*, синтезирующие белок патогенности CagA.

Практическая значимость результатов исследования заключается в следующем:

- Полученные данные о большой доле лиц с имплантатами, контаминированными *H. pylori*, и значимости микроорганизма в развитии периимплантита обосновывают целесообразность ее эрадикации перед установкой импланта с целью улучшения результатов имплантации.
- Разработан пошаговый способ получения наночастиц коллоидного серебра (НчКС), который может быть использован в различных областях медицины, в том числе для разработки на основе НчКс, обладающих антимикробными и антитоксическими свойствами, иммунобиологического препарата для профилактики и лечения периимплантитов.
- Для ускорения ожидаемого противовоспалительного эффекта в качестве препаратов первой линии обосновано применение антимикробных препаратов амоксиклава, цефидерокола, цефалексина, цефтриаксона, цефтазидима, цефтолозана, метронидазола, тейкопланина и ванкомицина в отношении значимых в развитии периимплантита микроорганизмов.
- Сформирована и депонирована на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории Кировского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кировская областная клиническая больница» рабочая коллекция микроорганизмов.
- Подготовлено учебное пособие «Микробиология ротовой полости», внедренное в образовательный процесс на кафедре микробиологии и вирусологии Кировского государственного медицинского университета (акт внедрения от 17.02.2022 г.).
- Подготовлены методические рекомендации «Профилактика и лечение периимплантита», внедренные в образовательный процесс на кафедре микробиологии и вирусологии Кировского государственного медицинского университета (акт внедрения от 11.04.2022 г.); ООО «МедХим» (акт внедрения от 11.04.2022 г.).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Материалы диссертационной работы изложены на 156 страницах печатного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы из 152 источников, приложений.

В разделе «Введение» обоснована актуальность работы, представлены цели и задачи исследования, показаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость, перечислены материалы и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, подтверждена степень достоверности и апробация результатов исследования.

В первой главе автор описывает существующие проблемы в дентальной имплантологии, связанные с развитием очага воспаления в результате размножения соответствующих микроорганизмов. При этом большое значение имеет микробная контаминация, имеющая свои отличия у пациентов с пародонтитами и периимплантитами. В разделе описано современное состояние проблемы резистентности к противомикробным препаратам в стоматологической практике и основные направления решения этой проблемы.

Во второй главе представлены результаты исследования микробиоты периимплантных зон пациентов, проанализирована роль облигатных анаэробов, факультативных аэробов и анаэробов в развитии периимплантита. Автором обосновано, что существует две группы культивируемых облигатных анаэробов: одна из них способствует развитию патологических процессов в периимплантной зоне (*Bacteroides* spp, *Prevotella* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Actinomyces* spp), а вторая – уменьшает риск развития воспалительных изменений при периимплантите (*Veillonella parvula*, *Bifidobacterium dentium*, *Neisseria* spp, *Lactobacillus* spp). Установлена корреляционная связь между количеством некоторых представителей *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rothia* spp и степенью выраженности клинических, гигиенических и рентгенологических изменений при мукозите в сочетании с пародонтитом. Также в этой главе представлены результаты молекулярно-генетических исследований для выявления труднокультивируемых бактерий.

В третьей главе описана роль *Helicobacter pylori*, особенно синтезирующих белок патогенности CagA, в развитии периимплантитов и обсуждается целесообразность его эрадикации перед установкой импланта с целью улучшения результатов имплантации. Автор описывает способ

получения наночастиц коллоидного серебра, обладающих антимикробными и антитоксическими свойствами.

В четвертой главе приведена оценка значимости микробиологических показателей в развитии периимплантитов при независимом течении и с сопутствующим пародонтитом, определены диагностически значимые микроорганизмы, влияющие на развитие воспаления, представлен анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, значимым в развитии периимплантитов.

Работа иллюстрирована 16 таблицами и 21 рисунком. Каждый раздел диссертации логично перетекает в следующий. Диссертация хорошо оформлена, имеет четкий, лаконичный научный стиль. Таблицы и рисунки наглядно представляют результаты и их анализ. Все поставленные автором задачи выполнены в полном объеме.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них - 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 статьи в других изданиях, 1 тезис в рецензируемом издании, 1 методические рекомендации, 1 монография в соавторстве, 1 учебное пособие и 1 патент на изобретение РФ. В публикациях содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации.

#### Соответствие автореферата основному содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». М.: Стандартинформ. – 2012. Диссертация и автореферат Натальи Александровны соответствует всем правилам написания и оформления соответствующих научных работ, установленным в нормативных документах.

#### Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Неоспоримым дополнительным достоинством диссертации Натальи Александровны является возможность прогнозирования развития периимплантита на основании результатов исследования микробиоты соответствующих локусов ротовой полости у пациента в процессе подготовки и установке импланта. Кроме того, при обоснованном назначении

антибактериальных препаратов это может помочь предотвратить развитие у пациента периимплантита.

Недостатки в содержании и оформлении диссертации не выявлены.

Вопросы для дискуссии:

1. Какой бы Вы предложили алгоритм микробиологического исследования материала от пациента с периимплантитом?
2. Имеет ли значение наличие факторов патогенности у выделяемых бактерий для обоснования их этиологической значимости в развитии периимплантита?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» по пунктам:

9) Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – обоснование значимых микроорганизмов в развитии периимплантитов для разработки иммунобиологического препарата направленного действия, имеющей существенное значение для медицинской науки.

10) Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты. Личный вклад автора в работу составляет более 80 %.

11) Основные научные результаты диссертации опубликованы в 3-х рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Результаты работы внедрены в образовательный процесс на кафедре микробиологии и вирусологии Кировского государственного медицинского университета и в рабочий процесс ООО «МедХим».

14) При использовании методик или полученных ранее отдельных результатов автор диссертации ссылается на автора и источник заимствования материалов.

**З а к л ю ч е н и е:**

Диссертационная работа Туновой Натальи Александровны на тему «Диагностически значимые микробиологические показатели в развитии периимплантитов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности: 1.5.11 – Микробиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Богачевой Натальи Викторовны, является законченной научно-квалификационной

работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – обоснование значимых микроорганизмов в развитии перимплантитов для разработки иммунобиологического препарата направленного действия, имеющей существенное значение для медицинских наук. Диссертационная работа Туновой Натальи Александровны на тему «Диагностически значимые микробиологические показатели в развитии перимплантитов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности шифр – 1.5.11 Микробиология (медицинские науки), по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Тунова Наталья Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности шифр – 1.5.11 Микробиология (медицинские науки).

Официальный оппонент,

Краева Людмила Александровна, доктор медицинских наук, доцент,  
1.5.11 Микробиология (медицинские науки).

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел. 7 (812) 498 09 39, 7 (904) 610 21 54, [lykraeva@yandex.ru](mailto:lykraeva@yandex.ru)

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии  
имени Пастера Роспотребнадзора,  
заведующая лабораторией медицинской бактериологии



Л.А. Краева

24 апреля 2023 г.

Подпись Краевой Людмилы Александровны заверяю:

Ученый секретарь института, к.м.н.




Г.Ф. Трифонова