

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Кулакова Анатолия Алексеевича на диссертационную работу Музыкина Максима Игоревича «Патофизиологическое обоснование стоматологического лечения с использованием имплантатов при атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.7. Стоматология и 3.3.3. Патологическая физиология в диссертационный совет 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время в комплексе методов лечения стоматологических заболеваний значимость имплантации для восстановления непрерывности зубных рядов достаточно велика. Большое количество научных публикаций посвящено дентальной имплантации, как одному из основных методов стоматологической реабилитации частичной и (или) полной утраты зубов (Карпова М.И., Макарова В.В., Сероусова О.В., 2014; Левашова А.И., Польшанская О.Ю., Морозова В.С. и др., 2014), в которых отмечена одна из главных проблем, затрудняющих стоматологическую реабилитацию с применением искусственных опор – ограниченный объем костной ткани (Ямуркова Н.Ф. 2015; Araújo S. et al., 2020). При этом отсутствуют сравнительные данные эффективности использования методов костной пластики в случаях выраженной атрофии челюстей и альтернативных, не требующих увеличения объема костной ткани, методов скуловой и ангулярной имплантации. Сравнительный анализ использования данных методов в долгосрочном периоде, с изучением патофизиологических

механизмов развития осложнений при каждом из них до конца не исследованы и не нашли должного освещения в научной литературе.

В связи с этим, выполненное автором многоуровневое клинко-патофизиологическое исследование, посвященное обоснованию стоматологического лечения с использованием имплантатов при атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей имеет достаточно высокую актуальность в современной медицинской науке.

### **Степень достоверности и новизны результатов исследования**

Достоверность представленных диссертантом результатов основывается на данных, полученных в ходе клинических, рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования, а также применении современных методов статистического анализа и интерпретации полученного материала.

В ходе многоуровневого клинко-патофизиологического исследования автором выполнено морфометрическое исследование анатомического материала, ретроспективное изучение первичной медицинской документации и комплексное стоматологическое обследование групп пациентов с целью определения частоты встречаемости, клинических особенностей и патофизиологических механизмов развития атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей при утрате зубов, а также анализ использования различных методов, применяемых в клинической практике для профилактики и лечения атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей после удаления зубов; выполнено проспективное клиническое исследование, направленное на изучение в процессе стоматологической реабилитации психологического статуса, патофизиологических особенностей формирования стресса и факторов, способствующих его развитию, с учетом удовлетворенности респондентов качеством проводимого лечения; получены новые фундаментальные данные характеризующие физиологические и патофизиологические особенности функционирования ортопедических

конструкций с опорой на имплантаты у пациентов, лечение которых протекало без осложнений, и пациентов, у которых в процессе использования наблюдалось развитие патологии, с оценкой шансов влияния общих и местных факторов на развитие осложнений и возникновение неблагоприятного исхода; а также с учетом общих соматических факторов и местного стоматологического статуса пациентов сформировано научное обоснование и разработаны рекомендации по профилактике и лечению атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей.

Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Диссертация написана хорошим литературным языком.

Полученные в результате исследования материалы не вызвали сомнений в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования и рекомендации по их использованию**

Представленные в диссертации результаты, полученные в ходе фундаментальных методов исследования, расширяют представление о возможностях использования имплантологического лечения при стоматологической реабилитации частичного и (или) полного отсутствия зубов. Разработанная модель саногенеза костной ткани позволяет изучать принципы посттравматического остеогенеза после удаления зубов, патофизиологические механизмы развития постэкстракционной атрофии, а также оценивать регенераторные возможности различных методов костной пластики, направленных на увеличение высоты, ширины или трехмерной коррекции альвеолярного отростка (части) челюсти, с целью последующей или одномоментной установки дентальных имплантатов с позиции метаболической активности остаточных костных стенок.

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в

учебном процессе кафедры патологической физиологии, кафедры и клиника челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ; кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и кафедры патологии и судебной медицины ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; стоматологического отделения ФГКУ «442 военный клинический госпиталь» МО РФ; I хирургического отделения стоматологического, II хирургического отделения стоматологического, ортопедического отделения СПб ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника №29»; ООО «Медис»; ООО «Альфа-Дент».

#### **Оценка содержания и качества оформления диссертации, степень завершенности исследования**

Диссертация имеет традиционную структуру и оформлена в полном соответствии с современными требованиями Государственного стандарта Р.7.0.11-2011. Иллюстративный материал оформлен в соответствии с ГОСТ 2.105.

Диссертация написана хорошим литературным языком, изложена на 336 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и приложений. Работа иллюстрирована 78 рисунками и 25 таблицами, наглядно и содержательно отражающих результаты исследования. Список литературы содержит 500 источников, из них 233 отечественных и 267 зарубежных.

Все разделы диссертационной работы представлены в соответствии с требованиями, принятыми для научно-квалификационных работ. Изложение собственных данных характеризуется четкостью, логичностью и корректностью представления материала.

Во введении на основании анализа достаточного количества литературных источников диссертант подчеркнул необходимость патофизиологического обоснования стоматологического лечения с использованием дентальных и скуловых имплантатов, а также охарактеризовал сложности проведения стоматологической реабилитации с использованием искусственных опор в условиях атрофии костной ткани.

В обзоре литературы на основании изучения и анализа большого количества отечественных и зарубежных литературных источников автор дает подробную характеристику причин и возрастных особенностей утраты зубов, современных методов лечения и патофизиологических механизмов формирования постэкстракционной атрофии с подробным описанием механизмов саногенеза костной ткани с позиции физиологической и репаративной регенерации. Особое внимание при этом уделено формированию рефлексов жевательного аппарата и остеоперцепции.

Вторая глава содержит детальное описание лабораторных, гистологических рентгенологических и статистических методов исследования. Методики исследования адекватны поставленным задачам и подробно изложены на воспроизводимом уровне. Обращает на себя внимание методическая многоплановость и очень значительный объем проведенных исследований. Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных информативных методов, значительным объемом фактического материала, полученного в ходе работы, а также его грамотной статистической обработкой.

В последующих главах (с 3 по 8) представлены результаты собственных исследований. Автором сделан вывод, что после удаления зуба у взрослого человека, несмотря на активацию компенсаторных механизмов в постэкстракционных тканях и поддержание полноценной микроциркуляции для обеспечения достаточного регенераторного потенциала, развивается патологическая атрофия костной ткани, которая в 36–48,5% случаев носит

выраженный характер.

Доказано, что нарушение функции жевания при потере зубов у взрослых людей приводит к атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей, основными патофизиологическими механизмами возникновения и прогрессирования которой являются отсутствие жевательной нагрузки на постэкстракционные ткани и утрата тканей пародонта, но, при этом отмечено, что атрофия скуловых костей при утрате зубов не происходит.

Продемонстрировано, что методы, применяемые для профилактики и устранения атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей после удаления зубов, а именно консервация и восстановление стенок альвеолы, независимо от формы собственности медицинских организаций используются редко – в 1,5–20% случаев, даже при планировании стоматологической реабилитации с использованием дентальных имплантатов.

Описаны физиологические особенности протекания нервных процессов в костной ткани при наличии в ней стабильного дентального имплантата в качестве опоры ортопедической конструкции, обосновано понятие остео-мышечного рефлекса, определяющего функционирование жевательных мышц, независимо от возраста пациента и особенностей принимаемой пищи.

Установлены патофизиологические механизмы формирования стресса при утрате зубов у пациентов и раненных в челюстно-лицевую область на основе комплексной оценки их психологического статуса (ТОБОЛ, СПСАФД, ОНПР-14) для коррекции дезадаптивных состояний на этапах стоматологической реабилитации

Доказано, что скорость и характер репаративного остеогенеза после удаления зубов и костно-пластических операций на альвеолярных отростках (частях) челюстей зависят от метаболической активности остаточных стенок альвеолы, которая обуславливает сроки созревания и качество тканевого регенерата.

Все представленные данные, безусловно, определяют научную значимость и практическую направленность представленной диссертационной работы.

В главе 9 на основании, представленных ранее в предыдущих главах результатов выполнено сравнение выживаемости дентальных имплантатов, показана частота развития осложнений при использовании сравниваемых методов стоматологической реабилитации, изучено влияние общих и местных факторов на репаративный потенциал костной ткани и представлена прогностическая модель оценки шансов развития осложнений стоматологической реабилитации.

На основании выполненного анализа полученных данных автор делает аргументированные выводы и обосновывает практические рекомендации

В целом, работа имеет завершённый характер: поставленные задачи выполнены, полученные результаты обсуждены и сопоставлены с литературными данными, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов исследования и полностью ему соответствуют.

Автореферат полностью соответствует материалам диссертации и отражает её основные положения.

#### **Полнота опубликования основных результатов исследования**

По теме диссертационной работы опубликована 51 печатная работа, из них 38 в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, также получено 4 патента.

#### **Замечания и вопросы**

К числу недостатков следует отнести стилистические погрешности, смысловые неточности и сложные по восприятию предложения.

Принципиальных замечаний, способных оказать влияние на общую положительную оценку, в работе не имеется. Однако в порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе, при оценке факторов, влияющих на развитие осложнений после костной пластики Вы используете понятие отношение шансов. Поясните это понятие. Это тоже, что и вероятность? Или это различные понятия?
2. Среди клинических примеров Вами представлен имплантационный остеомиелит скуловой кости. Опишите пожалуйста на Ваш взгляд этиопатогенетический механизм развития данного осложнения?
3. Учитывая Ваш опыт, в каких случаях вы бы рекомендовали пациентам использование метода скуловой имплантации?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Музыкина Максима Игоревича «Патофизиологическое обоснование стоматологического лечения с использованием имплантатов при атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершённым научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком научном и методологическом уровне. В работе получены новые фундаментальные данные и разработано научное обоснование использования метода стоматологической реабилитации пациентов с помощью имплантатов в условиях атрофии костной ткани челюстей.

Диссертация М.И. Музыкина 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 Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168 с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Музыкин Максим



Игоревич заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

Кулаков Анатолий Алексеевич

«06» 04 2022 г.



Подпись д.м.н. проф

*Кулаков А.А.*

заверяю

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ

«ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России

К.М.Н.

*Смирнова Л.Е.*

Л.Е. Смирнова

119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.16 e-mail: cniis@cniis.ru;  
сайт: cniis.ru; тел. +7 (499) 246-90-57

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Музыкина Максима Игоревича на тему: «Патофизиологическое обоснование стоматологического лечения с использованием имплантатов при атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология и 3.3.3. Патологическая физиология, 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. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861)2625018)

№	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	Кулаков Анатолий Алексеевич	1948, Россия	ФГБУ ВО Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» МЗ РФ, г. Москва, научный руководитель	доктор медицинских наук 14.00.21 – стоматология	профессор	
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных			<p>1. Недорубова, И.А. Разработка костно-пластического материала, импрегнированного плазмидой с геном костного морфогенетического белка-2 / И.А. Недорубова, Т.Б. Бухарова, А.А. Кулаков [и др.] // Биотехнология. – 2020. – Т. 36. – № 4. – С. 59-64.</p> <p>2. Кулаков, А.А. Осложнения при проведении направленной костной регенерации с применением мембраны на основе титановой нити "Титановый шелк" / А.А. Кулаков, В.А. Бадалян, З.М. Степанян [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 28-32.</p>			

<p>Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Недорубова, И.А. Невирусная доставка гена BMP2 для регенерации костной ткани / И.А. Недорубова, Т.Б. Бухарова, А.А. Кулаков [и др.] // Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 33-39.</li> <li>4. Кулаков, А.А. Организационно-правовые аспекты оказания стоматологической помощи с применением имплантатов с учетом анализа судебной правоприменительной практики / А.А. Кулаков, С.Н. Андреева // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 1. – С. 4-10.</li> <li>5. Кулаков, А.А. Факторы, влияющие на остеоинтеграцию и применение ранней функциональной нагрузки для сокращения сроков лечения при дентальной имплантации / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Д.А. Порфенчук // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 107-115.</li> <li>6. Кулаков, А.А. Клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей при периимплантите и пародонтите / А.А. Кулаков, Е.А. Коган, В.Н. Николенко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 653-659.</li> <li>7. Васильев, А.В. Биосовместимость и остеогенные свойства коллаген-фибронектинового гидрогеля, импрегнированного BMP-2 / А.В. Васильев, В.С. Кузнецова, А.А. Кулаков [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 6-2. – С. 5-11.</li> </ol>
<p>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</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кулаков, А.А. Барьерные мембраны для регенерации костной ткани / А.А. Кулаков, В.А. Бадалян, Т.К. Хамраев [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24. – № 2. – С. 114-118.</li> <li>2. Кулаков, А.А. Увеличение объема альвеолярного отростка в переднем отделе верхней челюсти с применением мембраны на основе титановой нити / А.А. Кулаков, В.А. Бадалян, А.С. Каспаров [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 1(93). – С. 54-58.</li> <li>3. Кулаков, А.А. Эффективность протокола проведения ранней функциональной нагрузки различных дентальных имплантатов / А. А. Кулаков, А. С. Каспаров, Д. А. Порфенчук // Клиническая стоматология. – 2020. – № 2(94). – С. 61-66.</li> <li>4. Кулаков, А.А. Математический расчет для ранней функциональной нагрузки дентальных имплантатов / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Д.А. Порфенчук // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3(95). – С. 54-60.</li> </ol>

<p>научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)</p>	<p>5. Кулаков, А.А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности воспалительных и регенераторных процессов в тканях пародонта при периимплантите и пародонтите / А.А. Кулаков, Е.А. Коган, Т.В. Брайловская [и др.] // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. – 2020. – Т. 492. – № 1. – С. 300-304.</p> <p>6. Кулаков, А.А. Иммуногистохимическое и морфологическое исследование тканей пародонта при прогнозировании результатов дентальной имплантации у пациентов с хроническим пародонтитом / А.А. Кулаков, Е.А. Коган, Т.В. Брайловская [и др.] // Доклады Академии наук. – 2019. – Т. 488. – № 4. – С. 452-456.</p> <p>7. Кулаков, А.А. Сравнительная оценка состава поверхности, формы дентального имплантата и результатов энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии / А.А. Кулаков, А.С. Каспаров, Д.А. Порфенчук, И.С. Донской // Клиническая стоматология. – 2019. – № 1(89). – С. 58-62.</p> <p>8. Кулаков, А.А. Немедленная зубоальвеолярная реконструкция с одномоментной имплантацией. Клинические случаи / А.А. Кулаков, В.А. Бадалян, Н.В. Елфимова, А.А. Апоян // Клиническая стоматология. – 2019. – № 4(92). – С. 66-69.</p>
<p>в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ</p>	<p>3217</p>
<p>г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)</p>	
<p>д) Рецензируемые монографии по</p>	<p>Хирургическая стоматология / А.А. Кулаков, С.И. Абакаров, М.Р. Абдусаламов [и др.]. –</p>

тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 403 с. – ISBN 978-5-9704-6001-6. – DOI 10.33029/9704-6001-6-SUR-2020-1-408.
е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)	

Научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
 академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ,  
 доктор медицинских наук, профессор

Кулаков Анатолий Алексеевич

Список верен:

28.02.22

Подпись д.м.н. проф. акад. Кулаков А.А.  
 заверяю  
 Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ  
 «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России  
 Л.Е. Смирнова