

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., проф. Шумского Александра Владимировича на диссертационную работу Саркисян Нарине Гришаевны на тему: «**Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита**», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

**Актуальность избранной темы.** Тема, избранная диссертантом, действительно актуальна, поскольку данная проблема имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Автор диссертации доказывает целесообразность решения медицинской проблемы путем купирования воспалительного процесса с использованием иммуностропных препаратов топического применения.

Предметом исследования диссертационной работы является поиск закономерностей, определяющих характер реакции хронического воспаления в тканях пародонта на воздействие микроорганизмов в зависимости от исходного состояния иммунной системы пациентов.

Данные вопросы остаются сложными для исследования, поскольку, с одной стороны, практически не разработаны подходы к поиску генетических маркеров-предикторов в генах врожденного иммунитета, с другой стороны, ранее не анализировалась ответная реакция противомикробных пептидов на персистенцию инфекции на слизистых оболочках, также учитывалась важность сбалансированности взаимодействия макро- и микроорганизмов.

Изучению терапии хронического генерализованного пародонтита посвящено значительное число исследований, в большинстве из которых ставится задача воздействия на микрофлору в очаге поражения путем применения противомикробной терапии как системного, так и местного использования. Такой подход не решает проблемы здоровьесохранения, а дает лишь временный эффект, при этом нарушая физиологическое состояние микрофлоры пациентов. Автор предлагает решение данной задачи в современной концепции физиологического подхода путем изучения закономерностей ответной реакции организма на внедрение инфекционного агента и стимуляцию врожденного иммунитета.

В работе учитывался дисбаланс и недостаточность ответной реакции иммунных клеток слизистых оболочек на воздействие микроорганизмов, и это подтверждает необходимость активации адаптивного иммунитета, что является актуальным и значимым.

Важным является понимание роли поиска генетических маркеров-предикторов в генах врожденного иммунитета (TLR, дефенсинов, цитокинов).

Полученные результаты позволяют прогнозировать развитие и тяжесть воспалительных болезней пародонта.

Не менее значимы вопросы, касающиеся физиотерапевтического воздействия, а также применение иммуностропных композиций с учетом тяжести и течения болезни. Особое внимание обращает на себя использование ультрафиолетового излучения с гибким световодом, проникающим в труднодоступные места, в частности, в глубокие пародонтальные карманы, что позволяет воздействовать только на патологический очаг, а не на всю микрофлору полости рта.

Особое внимание обращает на себя экспериментальный раздел исследования, в котором проанализировано достаточное количество гистологического материала, подтверждающего эффективность и безопасность применения новых иммуностропных композиций.

Все вышеперечисленное дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации, - является актуальной, т.к. дает теоретическое обоснование для индивидуализации и повышения эффективности терапии хронического воспаления пародонта. Решение указанной проблемы позволит купировать и удлинить сроки ремиссии пародонтита с учетом характера течения болезни и иммунологического статуса пациента.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** В диссертации дан детальный анализ публикаций по вопросам патогенеза и терапии хронического воспаления в тканях пародонта, обоснована целесообразность и актуальность исследований в направлении, выбранном автором, цель соответствовала теме работы, поставленные задачи позволили достичь цели.

Диссертационное исследование имеет четкую и логичную последовательность изучения и анализа проблемы.

Используемые в исследовании методы современны, объем проведенных исследований достаточен для диссертационной работы.

Широкий спектр современных и адекватных статистических методов обеспечил корректную и качественную обработку полученного материала для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций.

В соответствии с поставленной целью обоснована необходимость иммунотерапии пародонтита на основании оценки молекулярно-генетических механизмов врожденного иммунитета и разработаны методы локальных терапевтических воздействий на ткани пародонта.

Большой объем проанализированного материала, широкий спектр методов исследования, корректность обработки дают основание говорить о том, что положения, выносимые на защиту соискателем, обоснованы в достаточной мере.

Четко сформулированные выводы диссертационной работы вытекают из полученных научных результатов, соответствуют поставленным задачам.

Рекомендуемые методы диагностики и терапии пародонтита, с применением иммуностропных композиций при учете тяжести и стадии болезни в русле молекулярно-генетического анализа, являются перспективными и для дальнейших исследований.

**Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом материала, использованием широкого спектра адекватных клинических методов (проанализировано 1036 анкет, обследовано 360 пациентов), апробированных лабораторных тестов и сертифицированных наборов реагентов (проведен генетический анализ, определены иммунологические, микробиологические и вирусологические параметры), воспроизводимостью результатов доклинических и клинических исследований, применением современных методов и компьютерных программ статистического анализа полученных данных. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 26 ноября 2017 года.

Достоверность экспериментальных данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследований. Доклиническое исследование эффективности разработанных терапевтических композиций, включающее анализ гистологических срезов тканей пародонта у 75 лабораторных крыс линии Вистар, проводилось в соответствии с рекомендациями и этическими нормами, указанными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1985), с учетом положений Хельсинской декларации, Всемирная медицинская ассоциация, 2000 г. и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, 1999 г.

Основные положения работы доложены и обсуждены на значительном количестве международных, всероссийских форумах, научно-практической конференциях и симпозиумах.

Теоретические положения основываются на известных достижениях фундаментальных и прикладных научных дисциплин: клинической иммунологии, стоматологии, патофизиологии.

**Научная новизна исследования.** В качестве новых научных результатов диссертантом выдвинуты положения о том, что впервые выявлен дисбаланс параметров врожденного иммунитета в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, проявляющийся в повышении экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR-2 и в снижении экспрессии гена противомикробного пептида HBD-1, что является причиной нарушения защиты от патогенов.

Доказана роль молекулярно-генетических маркеров-предикторов (полиморфные аллели генов *TLR-2*, *HBD-1* и *TNFA*), ассоциированных с пародонтитом, которые позволяют до клинической манифестации заболевания проводить профилактические мероприятия.

Подтверждена значимость новой топической композиции для лечения пародонтита, включающая иммуностропные препараты. Проведена достоверная оценка эффективности разработанных композиций на модели хронического воспаления пародонта у лабораторных животных.

Продемонстрирована высокая клиническая эффективность применения разработанных терапевтических композиций топического применения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на основе глицерогидрогеля кремния с иммуностропами, позволяющая удлинить сроки ремиссии заболевания.

Важным достижением является разработка и апробация нового способа ультрафиолетового воздействия на ткани пародонта в труднодоступных местах с применением гибкого световода.

Усовершенствованные традиционные методы терапии пародонтита, включающие топические мероприятия с иммуностропными средствами, и обоснованные показания их применения в различных стадиях патогенетического процесса являются перспективными для практического здравоохранения.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов.** Данное исследование имеет как теоретическую, так и практическую значимость.

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в обосновании терапии пародонтита с учетом молекулярно-генетического анализа факторов врожденного иммунитета.

Практическое значение определяется тем, что полученные данные дают основу для применения иммуностропных композиций в комплексной терапии пародонтита в различных стадиях болезни и удлинения сроков ремиссии.

Разработанные и внедренные в практику усовершенствованные методы топической терапии пародонтита позволят повысить эффективность лечения.

Полученные результаты могут быть использованы в преподавании на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов, а также практическом здравоохранении.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты исследования нашли применение при обучении в аспирантуре Института иммунологии и физиологии УрО РАН по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, по медицинским и биологическим наукам; в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета для студентов и слушателей факультета последипломного образования, а также Южно-Уральского и Тюменского государственных медицинских университетов. Полученная модель хронического пародонтита у животных используется в научных исследованиях при разработке новых лекарственных средств в лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Метод локального применения композиций с иммуностропными препаратами при хроническом генерализованном пародонтите внедрена в практику сети стоматологических клиник «Дента ОС» (г. Екатеринбург); терапевтического отделения ГАУЗ СО «Полевская стоматологическая поликлиника (г. Полевской, Свердловская обл.).

**Личный вклад соискателя.** Автор участвовал на всех этапах диссертационного исследования: им лично разработан план и программа исследования, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации и патентов, осуществлена статистическая обработка первичных данных, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на различных конгрессах, конференциях и форумах.

Планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного

исследования, основной идеи, цели и задач осуществлялось совместно с научными консультантами: д.м.н., проф., ЗДН РФ, г.н.с. лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН Тузанкиной И.А., зав. кафедрой терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., проф. Ронь Г.И.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности.** Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 530 источников. Диссертация представляет собой завершенную работу, которая базируется на достаточном числе исходных данных, она написана грамотно, аккуратно оформлена. По каждой главе и работе в целом сделаны четкие выводы. В главы собственных исследований включены публикации автора по тематике глав. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

При рецензировании диссертационной работы появился ряд вопросов, в частности :

1. Равномерно ли экспрессируется НВД различных участках полости рта?
2. Необходимо ли полное удаление микроорганизмов из пародонтального кармана методом ультрафиолетового облучения?
3. Как, по-вашему мнению, объяснить такую высокую распространенность пародонтита при наличии широкого спектра рекомендованных методов лечения?

Указанные замечания и вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы.

**Заключение.** Диссертационная работа Саркисян Нарине Гришаевны «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы, имеющей важное значение для клинической иммунологии и аллергологии, заключающейся в разработке методов комплексного терапевтического иммуностропного воздействия на хронический генерализованный пародонтит, с учетом молекулярно-генетических факторов врожденного иммунитета и фенотипических проявлений пародонтита.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 № 748) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент,

д.м.н., профессор

зав. кафедрой стоматологии Медицинского университета «Реавиз»

А.В. Шумский



Начальник отдела кадров

Медицинского университета «Реавиз»

Воронова И.В.

Подпись д.м.н., проф. Шумского А.В. заверяю

Специалист ОК Медицинского университета «Реавиз»

20 г.

Шумский Александр Владимирович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии Медицинского университета «Реавиз»

Адрес: 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д.227). Телефоны: (846) 333-54-51, 333-50-56. e-mail: mail@reaviz.ru