



## МИНЗДРАВ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)  
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092  
тел.: (351) 232-73-71, Факс: (351) 232-74-82;  
[www.chelsma.ru](http://www.chelsma.ru) [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru)  
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876

УТВЕРЖДАЮ



И. А. Волчегорский

2018г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Саркисян Нарине Гришаевны на тему «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

### Актуальность проблемы

Диссертационное исследование Саркисян Н.Г., направленное на аналитическую оценку молекулярно-генетических параметров врожденного иммунитета и фенотипических проявлений пародонтита как обоснования локальной иммунотерапии с разработкой методов терапевтических воздействий на ткани пародонта, весьма актуально.

По данным ВОЗ болезни пародонта встречаются более чем у 90 % взрослого населения. Несмотря на интенсивные исследования патогенеза и характера развития пародонтита, не выделены значимые маркеры в развитии заболевания.

Несомненно, что в патогенезе такого мультифакториального заболевания, как пародонтит, большую роль играет баланс взаимоотношений микроорганизмов и макроорганизма. При хроническом пародонтите происходит колонизация микроорганизмов в десневой борозде, которая активирует механизмы врожденного иммунитета в тканях пародонта.

Одним из терапевтических направлений является сохранение микробиоты в полости рта. Удаление патогенов из десневых карманов физическими методами может стать эффективной составляющей комплексного лечения пародонтита, поскольку направлено на уменьшение воспалительных процессов и повреждения тканей.

Значимым научно обоснованным направлением в исследованиях последних десятилетий является учение о врожденном иммунитете. Оно охватывает различные факторы, обеспечивающие первую линию защиты против первичного инфицирования или рецидивирования болезней путем ограничения распространения микроорганизмов и активации адаптивного иммунитета.

Известно, что расположенные Toll-подобные рецепторы (TLRs) на эпителиальных клетках и клетках врожденного иммунитета, распознающие патогены и индуцирующие продукцию цитокинов, противомикробных пептидов (ПМП) и хемокинов, способствуют миграции клеток иммунной системы в очаг инфекционного поражения и участвуют в обеспечении противомикробных эффектов. Недостаточная выработка противомикробных пептидов может быть важнейшим фактором, определяющим хроническое персистирование инфекции на слизистых оболочках. Однако причина такого дефицита до сих пор остается малоизученной.

Имеются единичные публикации об исследованиях, касающихся ассоциации полиморфных маркеров в генах врожденного иммунитета с риском развития болезней пародонта, наиболее изучены их белковые продукты. Практически отсутствуют данные о маркерах в генах противомикробных пептидов (дефенсинов), которые являются одними из основных факторов защиты слизистой оболочки рта. При различных патологических процессах, в том числе в органах и тканях полости рта, важной задачей исследований является поиск генетических маркеров-предикторов в генах врожденного иммунитета (TLR, дефенсинов, цитокинов). Полученные автором данные позволят прогнозировать развитие и тяжесть воспалительных болезней пародонта.

До настоящего времени остаются неразрешенными вопросы, связанные с молекулярными механизмами воспаления в пародонте. Между тем, именно этими факторами может определяться прогноз заболевания, длительность ремиссии, латентного течения пародонтита, вероятность потери зубов.

Поэтому разработка методов диагностики и лечения пародонтита, применяемых до клинического манифестирования патологии в русле комплексного молекулярно-генетического анализа, является перспективной.

Однако сложность этиопатогенеза хронического генерализованного пародонтита (ХГП) определяет необходимость разработки и внедрения новых методов терапии. При этом наиболее перспективными методами в силу их патогенетической

универсальности и гомеостатической направленности терапевтического эффекта являются иммуностропные препараты. В настоящее время применяемые в практической стоматологии методы лечения пародонтита не приводят к стойкой ремиссии.

Перспективным представляется использование локальных воздействий лекарственными композициями, содержащими иммуностропные препараты, что может быть обосновано наличием молекулярно-генетических предпосылок к формированию клинических проявлений пародонтита.

Все вышеизложенное, несомненно, подтверждает актуальность диссертационного исследования Саркисян Н.Г.

### **Связь с планом научных работ**

Тема диссертации утверждена решением Ученого совета (протокол № 10 от 15.11.2017 г). Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением заседания проблемной комиссии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, протокол № 1 от 12.02.2018 г. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук: № гос. регистрации 01201352044 «Иммунологические механизмы онтогенеза человека и их роль в формировании патологических состояний» ИИФ УрО РАН и программы научных исследований УГМУ, регистрационный номер 116033110047-9 «Теоретическое и клиническое обоснование новых диагностических, лечебных, профилактических, реабилитационных технологий в стоматологии».

### **Научная новизна исследования**

Автором 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.

Выявлены молекулярно-генетические маркеры-предикторы (полиморфные аллели генов *TLR-2*, *HBD-1* и *TNFA*), ассоциированные с пародонтитом, что позволяет до клинической манифестации заболевания проводить профилактические мероприятия.

Разработана новая топическая композиция для лечения пародонтита, включающая иммуностропные препараты. Проведена оценка эффективности разработанных композиций на модели хронического воспаления пародонта у лабораторных животных.

Впервые определена 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.

Разработан и апробирован новый способ ультрафиолетового воздействия на ткани пародонта в труднодоступных местах с применением гибкого световода.

Усовершенствованы традиционные методы терапии пародонтита, включающие топические мероприятия с иммуностропными средствами, и обоснованы показания их применения в различных стадиях патогенетического процесса.

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

Разработанные и внедренные в практику усовершенствованные методы топической терапии пародонтита с использованием иммуностропных препаратов – рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  и азоксимера бромида в композиции с глицерогидрогелем кремния позволяют повысить эффективность лечения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Использование терапевтических композиций приводит к удлинению продолжительности ремиссии.

Разработанный метод ультрафиолетового воздействия для антисептической обработки пародонтальных карманов с использованием усовершенствованного проводника для портативного прибора эффективен при использовании в труднодоступных участках тканей пародонта и заменяет химические антисептические растворы, не нарушая микробиоты полости рта.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, в лечебном процессе лечебно-профилактических, стоматологических учреждений, в лекционном материале для студентов, аспирантов,

клинических ординаторов, врачей, проходящих курсы повышения квалификации и сертификационные циклы.

### **Личный вклад соискателя**

Автор принимал непосредственное участие в планировании и программе исследования, включая формулировку рабочей гипотезы, определении методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и задач. Результаты получены, проанализированы и обобщены в выводах и положениях автором лично.

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

Высокая степень достоверности полученных результатов обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом материала, использованием широкого спектра адекватных клинических (проанализировано 1036 анкет, обследовано 360 пациентов), апробированных лабораторных методов 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.

Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ «Statistica 6.0», а также при использовании формул «Pearson Chi-square» и «M-L Chi-square». В обсуждении полученных результатов автор соотносит их с известными, проверяемыми фактами, опубликованными в литературе.

Подлинность представленных в диссертации материалов и данных подтверждена проверкой экспертной комиссии Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Положения, выдвинутые к внедрению, обоснованы результатами, полученными лично соискателем. Эти положения четко конкретизированы. В документах,

подтверждающих внедрение, указано конкретно, где и как используются результаты диссертации (акт проверки первичной документации от 26.11.2017г.).

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы иммунологические и статистические методы исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Работа оформлена традиционно, изложена на 270 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 60 рисунками. Диссертация состоит из введения, глав обзора литературы и материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных экспериментальных и клинико-лабораторных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Обзор литературы включает 530 источников (337 отечественных и 193 зарубежных авторов).

В обзоре литературы, материалах и методах, главах собственных исследований дана объективная оценка состояния проблемы на сегодняшний день, обоснована на достаточном объеме исследований научная и практическая новизна диссертации. Работа иллюстрирована табличным материалом и рисунками, полностью подтверждающими объективность исследования. Диссертация обладает внутренним единством, предложенные автором решения аргументированы и оценены по сравнению с другими известными решениями.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Соискателем опубликована по теме диссертации 41 научная работа, в том числе: 22 – в изданиях, рецензируемых ВАК, 13 – в других изданиях, из них зарубежных – 5; монография – 1, получено 5 патентов РФ на изобретения. Общий объем публикаций – 20,39 печатных листа, авторский вклад 80,13 %.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, заключение и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

**Замечания и вопросы по диссертации отсутствуют.**

### Заключение

Диссертационная работа Саркисян Н.Г. является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в усовершенствовании методов лечения пародонтита на основе оценки молекулярно-генетических механизмов врожденного иммунитета и разработке новых локальных терапевтических воздействий на ткани пародонта с применением иммуностропов и ультрафиолетового излучения. Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов имеет существенное значение для медицины по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки, и соответствует разделу II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (с изменениями), утв. 21.04.16 № 335, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв на диссертацию Саркисян Н.Г. «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита» обсужден на заседании кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и КЛД Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 15 от «30» июня 2018 года).

Президент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клиничко-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор

И.И. Долгушин

Подпись академика РАН, д.м.н., проф. Долгушина И.И. заверяю  
Начальник управления кадров и спец.части ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Т.В. Казакова

