

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 7)

г. Екатеринбург

29 ноября 2018 г.

Председатель - Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор

Секретарь - Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

«Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита»,
представленной к.м.н. Саркисян Н.Г. на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Научные консультанты:

- Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ;
- Ронь Г.И., д.м.н., профессор

Официальные оппоненты:

- Тоголян А.А., академик РАН, д.м.н., профессор
- Козлов И.Г., д.м.н., профессор
- Шумский А.В., д.м.н., профессор

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск)

Екатеринбург – 2018

Председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее – дис. совета), академик РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, из 21 члена дис. совета на сегодняшнем заседании присутствуют 16 человек. Из них, 8 докторов наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки, по специальности 14.03.03 – патофизиология, биологические науки – 8 человек.

Персонально присутствуют:

1.	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
2.	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, член-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки
3.	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
4.	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., 14.03.03, биологические науки
5.	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
6.	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
7.	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
8.	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
9.	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
10.	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки
11.	Мальчиков Игорь	д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки

	Александрович	науки
12.	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки
13.	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки
14.	Филимонкова Нина Николаевна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
15.	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
16.	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки

Отсутствуют по уважительным причинам 5 человек: Бейкин Яков Борисович, д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки; Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., 14.03.09, медицинские науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., проф., 14.03.03, биологические науки; Цывьян Павел Борисович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Таким образом, сегодняшнее заседание правомочно, кворум есть. Позвольте считать заседание дис. совета открытым и приступить к защите диссертации.

Объявляется публичная защита диссертации соискателя, к.м.н. **Саркисян Нарине Гришаевны** на тему «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Работа выполнена на базе лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН и кафедры терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета.

Научные консультанты:

- **Тузанкина Ирина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ, работает в должности главного научного сотрудника

лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

- **Ронь Галина Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, работала в должности заведующей кафедрой терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета (с сентября 2018 года – в должности профессора кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний Уральского государственного медицинского университета).

Официальные оппоненты:

– **Тоголян Арег Артемович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии (г. Санкт-Петербург);

– **Козлов Иван Генрихович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава РФ (г. Москва);

– **Шумский Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии Медицинского университета «Реавиз» («РЕАбилитация, Врач И Здоровье») (г. Самара).

Ведущая организация – **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России** (г. Челябинск).

Для обзора документов слово предоставляется ученому секретарю Тузанкиной Ирине Александровне.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, в документах присутствует весь необходимый объем документов, соответствующий требованиям ВАК, среди которых – заявление Саркисян Н.Г. от «19» июня 2018 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите; личный листок по учету кадров,

заверенный главным специалистом по кадрам ИИФ УрО РАН (листок прил.); копия диплома об окончании Свердловского гос. медицинского института в 1996 г., по специальности «стоматология»; копия диплома о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук от 16 января 2009 года. Представлены документы о получении дополнительного образования по специальности – клиническая иммунология, аллергология – копия свидетельства о повышении квалификации в Уральской гос. медицинской академии по программе «Аллергические болезни органов дыхания. Пищевая и лекарственная непереносимость» в 2012 году, 144 часа; копия удостоверения о повышении квалификации в Институте повышения квалификации ФМБА России по программе «Новые направления в диагностике и лечении аллергических и иммунозависимых заболеваний, в 2013 году, 72 часа (г. Москва); копия удостоверения о повышении квалификации в Северо-Западном гос. медицинском университете им. И.И. Мечникова по программе «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии», с 30 сентября по 6 октября 2018 года, 36 часов.

В документах есть обоснование необходимости двух научных консультантов; информация о размещении докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 29 мая 2018г., информация о размещении автореферата докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 26 июня 2018 г., объявление о защите и размещении автореферата докторской диссертации на сайте ВАК – 26 июня и 03 августа 2018 г., т.к. была исправлена техническая ошибка в нумерации списка публикаций соискателя. Подготовлена информационная справка, в которую включены сведения о научных консультантах, выпускающей организации, членах комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах и др., указанная справка оформляется по требованию ВАК с 2016 года. Диссертация и автореферат на правах рукописи прошли проверку оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность автореферата 88,9 %, диссертации

– 92,88 %; диссертация и 2 экз. автореферата были сданы в библиотеку УрО РАН за три месяца – 28 августа 2018 года.

В деле представлено 8 актов о внедрении результатов научного исследования соискателя: в научно-исследовательскую деятельность: Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Акт утвержден директором, академиком, д.м.н., проф. Черешневым В.А. В учебный процесс (4 акта): кафедры терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета Минздрава России. Акт утвержден ректором, д.м.н., проф. Ковтун О.П.; при обучении в аспирантуре Института иммунологии и физиологии УрО РАН по специальности клиническая иммунология, аллергология. Акт утвержден директором, д.ф.-м.н., доцентом Соловьевой О.Э.; кафедры терапевтической и детской стоматологии Тюменского гос. медицинского университета. Акт утвержден проректором по учебно-методической работе, д.м.н., проф. Васильковой Т.Н.; кафедры терапевтической и детской стоматологии Южно-Уральского гос. медицинского университета. Акт утвержден проректором по научной, инновационной и международной работе д.м.н. Телешовой Л.Ф. В лечебный процесс (3 акта): стоматологической поликлиники Уральского государственной медицинского университета. Акт утвержден ректором, д.м.н., проф. Ковтун О.П.; стоматологической клиники «Дента ОС». Акт утвержден директором М.Г. Осиповым; терапевтического отделения ГАУЗ СО «Полевская стоматологическая поликлиника». Акт утвержден гл. врачом Ю.С. Сухоставской.

Список публикаций по теме диссертации имеет 41 наименование, в том числе публикаций в рецензируемых изданиях – 18 и 4 тезиса, патентов – 5, монография – 1. Авторефераты разосланы 24 сентября 2018 года в 33 организации, из них 7 обязательных адресов и 26 дополнительных.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки

России от 10 ноября 2017 г. № 1093.

Зачитывает **характеристику**.

Саркисян Нарине Гришаевна в 1997 году окончила Уральскую государственную медицинскую академию по специальности «врач-стоматолог». В 1997 году обучалась в клинической интернатуре на кафедре хирургической стоматологии данной академии. В 2004 году повышала квалификацию в Московском государственном медико-стоматологическом университете по циклу «Заболевание пародонта и слизистой полости рта». В 2008 году защитила кандидатскую диссертацию в Уральской государственной медицинской академии на тему «Совершенствование медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита».

Нарине Гришаевна имеет первичную специализацию по хирургической, терапевтической и ортопедической стоматологии, в 2009 году ей было присвоена высшая категория по терапевтической стоматологии.

С 1997 по 2011 годы работала врачом-стоматологом в муниципальной поликлинике № 1 г. Екатеринбурга. С 2011 года по настоящее время работает ассистентом в Уральском государственном медицинском университете на кафедре терапевтической стоматологии, сочетая научную работу с педагогической деятельностью, является руководителем практики по специальности «Помощник врача-стоматолога-терапевта».

С 2012 года по настоящее время Нарине Гришаевна работает в должности научного сотрудника лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Саркисян Н.Г. систематически повышает свой профессиональный уровень: в 2012 году обучалась на цикле по клинической иммунологии и аллергологии на ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России по программе «Аллергические болезни органов дыхания. Пищевая и лекарственная непереносимость» (144 часа), в «Школе молодого иммунолога» (г. Псков), в 2013 – в Институте повышения квалификации ФМБА России по программе «Новые направления

в диагностике и лечении аллергических и иммунозависимых заболеваний» (72 часа) (г. Москва), в 2018 году (с 30 сентября по 6 октября) – в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова по программе «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии» (36 часов), имеет соответствующие удостоверения и сертификаты.

Исследования Саркисян Н.Г. связаны с консервативной терапией заболеваний пародонта, разработкой лекарственных средств для топического применения, а также с поиском новых методов лечения, включая иммунологические.

Работая над докторской диссертацией на тему «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита» по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, предложила новые иммуностропные лекарственные композиции и способы их применения при пародонтите, обосновав данный подход генетическим подтверждением.

Саркисян Н.Г. приняла участие в разработке модели хронического воспаления пародонта в эксперименте у животных и успешно применила ее в научных исследованиях.

Нарине Гришаевна неоднократно выступала с устными и стендовыми докладами на различных научных форумах международного, республиканского и регионального уровней.

Ею опубликовано более 50 работ, из них по теме диссертации – 41, в том числе 22 публикации в изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 13 – в других изданиях, из них зарубежных – 5, монография – 1, получено 5 патентов на изобретения.

В 2014, 2016 и 2018 годах Нарине Гришаевна являлась членом жюри Всероссийского конкурса, проводимого на базе Центрального НИИ стоматологии (Москва), в 2015 году выполняла обязанности ответственного секретаря Российской пародонтологической ассоциации по Уральскому

региону. В декабре 2016 года была награждена Стоматологической Российской ассоциацией медалью «Отличник стоматологии».

Проявила себя работоспособным и инициативным исследователем, способным решать достаточно сложные научные задачи, является вполне сформировавшимся высококвалифицированным научным сотрудником с разносторонними интересами. Она успешно познает иммунологические основы развития патологии, начиная с молекулярно-генетического уровня и заканчивая разработкой новых лекарственных композиций иммуностропной направленности, внедряет полученные данные по клинической иммунологии в практическую и педагогическую деятельность, передавая свой опыт и знания студентам и врачам различных специальностей.

В 2007 году ею создана и возглавляется успешно развивающаяся многопрофильная стоматологическая клиника с углубленными подходами к лечению заболевания пародонта.

По своим личным и деловым качествам Саркисян Нарине Гришаевна является ответственным исследователем, обладает творческим мышлением, проявляет инициативу при решении поставленных задач.

Нарине Гришаевна придерживается корпоративных норм и правил, владеет навыками делового общения, пользуется уважением коллег.

Характеристика дана для представления к защите диссертации на тему «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита» по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки в Совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Есть ли вопросы к ученому секретарю? Нет. Нарине Гришаевна, Вам, предоставляется слово для доклада.

Саркисян Н.Г. Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф., Черешнев В.А.
Спасибо, пожалуйста, вопросы.

Соловьёва О.Э, д.ф.-м.н., доцент, директор Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Уважаемая Нарине Гришаевна, Вы определили маркеры генетической предрасположенности к пародонтиту? А как-то можно его предотвратить потом у той категории пациентов, у которых эта предрасположенность есть.

Саркисян Н.Г. Безусловно, полученные данные очень помогут в будущем на профилактических мероприятиях. Эта информация – генетическая, она с нами всегда, поэтому уже на раннем периоде, в детском возрасте мы уже можем иметь те или иные данные, которые в совокупности могут быть предпосылками развития пародонтита, соответственно своевременные профилактические мероприятия и приведут к тому, чтобы предотвратить развитие пародонтита.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Нарине Гришаевна, Вы установили, что ультрафиолетовое облучение уменьшает количество микробной флоры. А определяли ли Вы, какая микробная флора соответствует пародонтиту? Есть ли какие-то преимущественные микроорганизмы.

Саркисян Н.Г. Дело в том, что когда мы проводили наше микробиологическое исследование, мы обратили внимание на уже имеющиеся данные литературы, которые прописали как пародонтопатогенные микроорганизмы, Соответственно, мы обратили внимание на те, которые являются этиологическими факторами, что касается всего спектра микроорганизмов, которые можно было высеять, но в данном случае это не стояло задачей, для нас было важно вообще исследовать воздействие на основные пародонтопатогенные микроорганизмы, дабы увидеть результат работы ультрафиолетового облучения и исследуемых композиций.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. А Вы определяли в чашках Петри?

Саркисян Н.Г. Да, мы определяли в чашках Петри, это грамотрицательные анаэробы, здесь были определённые сложности при проведении этого анализа.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Вот ультрафиолетовое облучение несёт в себе как положительную сторону, так и отрицательную, поэтому ультрафиолетовое облучение – это кислородно-активные радикалы и определяли ли Вы содержание антиоксидантов либо в крови, либо в содержании пародонтальных карманов, потому что это очень важно. Вот Вы нарушали слизистую?

Саркисян Н.Г. Уважаемая Ирина Георгиевна, мы оксидантные показатели не определяли в нашем исследовании, но допустимая доза, которая была заявлена в этом аппарате, она соответствует медицинским параметрам для антисептической обработки и непосредственно работы именно с живыми организмами, в частности, с макроорганизмами, поэтому это дало нам возможность проводить исследование в том ракурсе, который у нас представлен в диссертации.

Филимонкова Н.Н., д.м.н., проф. На 17 странице автореферата Вы пишете о двух цитокинах провоспалительных, обеспечивающих баланс воспалительных реакции. Далее Вы описываете более активные провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Почему выбор пал на TNF α и интерлейкин 10?

Саркисян Н.Г. Изначально были представлены в первом слайде, где я говорила о патогенезе интерлейкина 10, но когда мы обнаружили, что интерлейкин 10 не является ассоциированным с пародонтитом, то в дальнейшем наши исследования уже были не достоверными, потому что нам нужны были цитокины, которые активно себя проявляли, это в том процессе, который был, в частности, в пародонтите. Более того, был проведён обзор литературы, в которой нашими отечественными учёными были представлены

научные исследования по поводу интерлейкина 10, именно поэтому произошла замена на интерлейкин 6.

Филимонкова Н.Н., д.м.н., проф. Спасибо. Тогда второй вопрос. Вы описываете как проводилось исследование с сывороточным иммуноглобулином А, М, G, а иммуноглобулин Е, отвечающий за пролиферативные процессы?

Саркисян Н.Г. Безусловно, но здесь мы всё-таки акцентировали внимание на воспаление в патогенезе, а именно, Ig А, были рассмотрены те, которые были представлены в диссертации.

Филимонкова Н.Н., д.м.н., проф. Последний вопрос. Хотелось бы услышать – каков лечебный комплекс, включающий в себя ультрафиолет и Ваши отечественные препараты?

Саркисян Н.Г. В комплексе это выглядело следующим образом: пациенты обращались к нам на прием, им был поставлен диагноз, проведены все необходимые документальные процедуры, далее непосредственно карманы промывались водой, в карманы вводился данный аппарат, в частности, насадка на нем, и мы 10 секунд обрабатывали пародонтальный карман. После этого наносилась композиция на 10–15 минут и пациенту давали возможность сполоснуть полость рта, после этого он уходил. Технически проводилось таким образом.

Филимонкова Н.Н., д.м.н., проф. Какие-то антимикробные препараты назначались?

Саркисян Н.Г. Наша работа очень объемная, мы искали подходы правильного приложения нашей композиции и ультрафиолета. Поэтому мы сначала провели классическую противомикробную терапию, это группа анализировалась отдельно, а на седьмые сутки после окончания противомикробной терапии мы применяли наши композиции, это была группа 1.

Следующая группа, когда применялась терапия иммунокомпозицией с первого дня. В первый день мы применяли только нашу композицию вместо

противомикробных препаратов. В остро́те механизм был такой, мы постарались максимально охватить все группы пациентов, которые к нам обращаются.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Уважаемая Нарине Гришаевна, у меня несколько вопросов или уточнений. Вопрос первый. Задача исследования – на слайде было показано, что интерлейкин 10 – это индикатор генерализованного пародонтита, Вы настаиваете, что это пародонтит или это индикаторы воспаления?

Саркисян Н.Г. Уточните, пожалуйста, вопрос.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Индикатор пародонтита – индикатор конкретной нозологической единицы, когда речь идёт об индикаторе, а если воспаление, то речь идёт о индикаторах патологического процесса, которые могут потом привести к пародонтиту?

Саркисян Н.Г. В нашем случае, Вы позволите, я вернусь к задачам, мы определяли молекулярный генетический предиктор развития пародонтита. Причём, диагноз звучит – хронический генерализованный пародонтит. Клетки слизистой полости рта, которые входят в ассоциацию полиморфных маркеров, имеют гены рецепторов. Когда мы стали решать эту задачу, мы обнаружили, что интерлейкин 10 не ассоциирован с развитием пародонтита.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Ладно, если не ассоциирован с пародонтитом и с воспалением, то это мы поняли.

Второй вопрос: экспериментальная часть – на слайде Вы показываете: 1) интактные, т.е. здоровые зубы и с пародонтитом, вопрос такой: почему нет показателей с повышенной пролиферативной, т.е. при состоянии повышенной пролиферативной активности этих тканей те же показатели, то есть что отражает? Вот это уже отражение пародонтита или это уже какая-то ситуация клиническая складывается, если вы будете исследовать эти показатели в тканях и в том же – это что, результат воспаления или такая картина будет наблюдаться при любой операции?

Саркисян Н.Г. В нашем случае анализ был проведён у пациентов с наличием пародонтита. Поэтому мы, безусловно, данные, которые получили, применяли при данном диагнозе. Сказать о каких-либо пролиферативных диагнозах – этого у данного пациента не было обнаружено. Поэтому здесь я не могу утверждать, где и какие процессы ещё происходят, это то, что мы получили непосредственно в нашем исследовании.

Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Все правильно. Направивается контрольный с повышенной пролиферативностью.

Третий вопрос. В вашей презентации написано «разработка вашей композиции во множественном числе», но я нигде не обнаружил состав этих композиций, где и сколько компонентов, в каком соотношении эти компоненты находятся, и, в связи с этим, может быть разный эффект. Может быть эффект связан не с тем веществом, которое Вы вводили, с интерлейкином, а на основе различий базовой части.

Саркисян Н.Г. Дело в том, что – гель на основе глицеролатов кремния – запатентованный препарат, разрешенный к применению и данная композиция применялась, вот конкретная формула на слайде. Основа одинаковая, препараты разные. На слайде представлен состав.

Проценко Ю.Л., д.б.н. Уважаемая Нарине Гришаевна, в связи с тем, что у Вас сформулированы задачи, могу предположить, что локальное воздействие – это самое важное из того, что сделано и подчёркнуто. В целом, возникает вопрос, а помимо локального действия будет ли воздействие, например, на венозную кровь, еще что-нибудь? Дело в том, что если бы у Вас проводилось разборка аппаратуры, то вопрос бы исчез, сразу бы снялся. Аппаратура у Вас выявилась только в середине доклада, а до этого она у Вас нигде не фигурирует. Помимо локального действия каково глобальное?

Саркисян Н.Г. Особенность этой работы как раз заключается в том, что мы обосновали на уровне врождённых иммунных параметров необходимость активаций локальных иммунных компонентов. Это главное, что мне хотелось донести. Работы по поводу системного воздействия есть, но

в нашей работе мы не рассматриваем, мы учитывали это в обзоре литературы, безусловно, есть хорошая работа наших челябинских коллег по интерлейкину 1.

Проценко Ю.Л., д.б.н. Спасибо. Второй вопрос: известно, что при воздействии после лечения ткань пародонта почти восстановилась, очень важно, чтобы зона контакта и ещё в связке сохранялось. Показано, что морфологическая структура почти восстановилась, а механически Вы пробовали пошевелить зуб, подвижность изменялась?

Саркисян Н.Г. Дело в том, что пародонтальные карманы заполнены гранулированной тканью и это дает возможность сохранить устойчивость, но в период воспаления у нас есть данные о подвижности зубов, когда мы проводили комплексное лечение, подвижность уменьшается, уменьшается отёк, уменьшаются экссудативные процессы, ткань становится более плотной.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Есть ли еще вопросы, коллеги? Достаточно? Достаточно. Объявляется технический перерыв.

Технический перерыв. После перерыва.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Продолжаем нашу работу. Уважаемые коллеги, в соответствии с регламентом слово предоставляется научным консультантам, пожалуйста, Галина Ивановна.

Научный консультант, д.м.н., проф. Ронь Г.И. Уважаемый Валерий Александрович, уважаемые коллеги. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Нарине Гришаевна – известный стоматолог в нашем регионе, известна не только тем, что окончила нашу академию, но и тем, что научные исследования, которыми она занимается, а после окончания университета на уровне кандидатской диссертации и докторской, транслирует свои исследования на разных уровнях конференций. Поэтому её знают. Как научный консультант докторской диссертации хочу отметить её

целеустремлённость, тот раздел стоматологии, которым она занялась является достаточно изученным, но, к сожалению, высоко неэффективным методом лечения, который мы применяем. У нас большая надежда на то, что такое глубокое фундаментальное исследование, которое выполнено Нарине Гришаевной в рамках Института иммунологи, будет нам полезно, поможет переступить тот рубеж, когда: «много знает, что-то умеет, но ничего не получается». Поэтому мы высоко оцениваем психологические качества Нарине Гришаевны, её уважают в коллективе, её любят студенты. И это дает нам основания предположить, что эта работа будет иметь последователей и будет выполняться.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Спасибо, Галина Ивановна. Слово второму научному консультанту Тузанкиной Ирине Александровне.

Научный консультант, ЗДН РФ, д.м.н., проф. Тузанкина И.А. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Я, буквально, несколько слов дополню, Нарине Гришаевна умеет формулировать цели и собрать всех вокруг на решение поставленных целей. Очень важно, что научный интерес её соединяет, как раз тот подход: междисциплинарный и является тем решением, которые обеспечат в будущем эффективность всего, что у нас проводится, связь с практикой здесь тоже важна.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Спасибо. Слово ученому секретарю Тузанкиной И.А. для обзора поступивших отзывов.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, в деле есть заключение выпускающей организации, в качестве которой выступает Институт иммунологии и физиологии, утвержденное ВРИО директора, д.ф.-м.н., доцентом Соловьевой О.Э., принятое на заседании проблемной комиссии по клинической иммунологии, аллергологии и патофизиологии, подписан академиком РАН, д.м.н., профессором Черешневым В.А. Оглашает заключение

Диссертационная работа 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 иммуностропных препаратов 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 изм., утв. 21.04.16 № 335, 02.08.2016 № 748, 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 (*заключение прил.*).

Зачитывает положительный отзыв ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск), утвержденный ректором, ЗДН РФ, д.м.н., проф. Волчегорским И.А. Замечания и вопросы по диссертации отсутствуют.

В заключении ведущей организации указывается, что диссертационная работа Саркисян Нарине Гришаевны «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита» 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 изм., утв. 21.04.16 № 335, 02.08.2016 № 748, 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.

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

Отзыв подписан *Долгушиным Ильей Ильичем*, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, президентом, зав.кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинико-лабораторной диагностики (*отзыв прил.*).

В деле представлено 8 отзывов на автореферат, все отзывы положительные, вопросов и замечаний не имеют (*прил.*). Отзыв поступил от академика РАН, д.м.н., проф. *Козлова Владимира Александровича*, научного

руководителя ФГБУН «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск), он высоко оценивает диссертационное исследование, считает, что обоснование применения локальной иммунотерапии, которая базируется на молекулярно-генетических данных, подтверждает высокий уровень работы, соответствующий современным международным требованиям. Второй отзыв дан д.м.н. *Семикиной Еленой Леонидовной*, зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (Москва). Она высоко оценивает теоретическую и практическую значимость исследования, по ее мнению, автором использован широкий спектр современных, высокотехнологичных лабораторных методов – не только иммунологических, но и генетических, гистологических, микробиологических, вирусологических. Каждый фрагмент работы фактически представляет собой законченный комплекс исследований, которые объединены общей идеологией и создают логичную картину участия факторов врожденного иммунитета в изучаемой патологии.

Есть отзыв от *Калининой Натальи Михайловны*, д.м.н., профессора, главного научного сотрудника Отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. По его мнению, представленные результаты доклинических исследований безопасности и эффективности разработанных терапевтических композиций для топического применения и абсолютно обоснованный выбор препаратов, включенных в эти композиции, масштабность, с которой диссертант подошел к решению поставленных задач, не оставляет сомнения в глубоком понимании проблемы воспалительных заболеваний десен.

Следующий отзыв представила д.м.н. *Блашкова Светлана Львовна*, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский гос. медицинский университет» Минздрава РФ, отметившая актуальность и научную новизну диссертационной работы. По ее мнению, проведенное

исследование вносит вклад в решение задачи терапии воспалительных заболеваний пародонта и достижению увеличения сроков ремиссии.

В отзыве д.м.н., проф. *Гриценко Виктора Александровича*, в.н.с. лаборатории ФГБУН Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г. Оренбург) высоко оценивается диссертационная работа, по его мнению, исследование представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, в которой содержится новое решение актуальной для клинической иммунологии, аллергологии проблемы, связанной с анализом роли иммунных механизмов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита и совершенствованием комплексной терапии различных стадий данной патологии. Д.м.н., проф. *Токмакова Светлана Ивановна*, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Алтайский гос. медицинский университет» (г. Барнаул) отмечает научную новизну, актуальность, научно-практическую значимость исследования, считает, что Саркисян Н.Г. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

В деле имеется отзыв члена-корр. Международной Академии психол. наук РФ, биолог-психолог, д.психол.н., проф. *Варданяна Камо Еремовича*, директора Научно-исследовательского центра Армянского ГПУ им. Хачатуряна (г.Ереван). Он считает уникальным подход автора к обоснованию и применению локальной иммунотерапии с опорой на молекулярно-генетические данные. По его мнению, автореферат дополняют хронологически выстроенные гистологические снимки с подробным описанием, позволяющие вникнуть и разобраться в проблеме.

Последний отзыв представлен д.м.н., проф. *Камаловым Зайнитдином Сайфитдиновичем*, зав. лабораторией иммунологии Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан (г. Ташкент). По его мнению, в автореферате четко обоснован выбор иммунотропных препаратов: азоксимера бромид и интерлейкина- α -бета, обладающих

противовоспалительным и провоспалительным эффектом на разных этапах воспаления. Раскрытая в исследовании методика терапии может широко использоваться в практическом здравоохранении. Автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Во всех отзывах на автореферат указано, что диссертация Саркисян Н.Г. по научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – роли иммунных механизмов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита и возможности усовершенствования комплексной терапии различных стадий данной болезни.

Работа 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 г. № 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.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.

Так как полученные отзывы на автореферат не содержали замечаний и вопросов, переходим к выступлениям официальных оппонентов. Академик РАН, д.м.н., проф. Тотолян Арег Артемович.

Первый официальный оппонент, акад. РАН, д.м.н., проф.

Тотолян А.А. Оглашает положительный отзыв (*прил.*). Уважаемый Валерий Александрович, уважаемые члены диссертационного совета, уважаемая Нарине Гришаевна! Прежде всего я хочу сказать слова благодарности за приглашение принять участие в заседании диссертационного совета в качестве оппонента по данной работе и на самом деле начал бы с того, что

получил глубокое удовлетворение от сегодняшней защиты Нарине Гришаевны, и то, о чем говорила, буквально 20 минут назад, Галина Ивановна, что Нарине Гришаевну хорошо знают в иммунологической среде, и это абсолютная правда. По существу на протяжении последних примерно восьми лет нет ни одного серьезного иммунологического научного мероприятия в стране, где Нарине Гришаевна не докладывала бы результаты своей работы.

Поэтому у меня была возможность на протяжении этих лет, во-первых, вслушиваться в фрагменты этой работы, во-вторых, наблюдать положительную динамику по развитию этой работы. Поэтому сегодняшний доклад оставил очень такое хорошее впечатление.

Но теперь вернемся к началу, все присутствующие в реальной жизни рано или поздно сталкиваются с проблемой болезни десен, так в Санкт-Петербурге, например, есть достаточно крупный городской пародонтологический центр, который имеет звучание по всей стране и занимается только этой проблемой и отдельно этот факт является доказательством того, что проблема достаточно важная и актуальная – роль инфекции. Не звучало, что есть проблема антибиотикорезистентности, но она напрямую связана с теми иммунотерапевтическими подходами, на изучение которых было направлено исследование Саркисян Н.Г. и является одной из краеугольных корней этой работы. И с этой позиции цель работы звучит как оценка молекулярно-генетических факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита, представляется более чем актуальной. Работа достаточно объемная, изложена на 270 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована 16 таблицами, 60 рисунков, построена по традиционному пути. Введение, глава обзор литературы проанализированы, имеются и отечественные, и зарубежные источники: соотношение треть зарубежных. Далее материалы и методы, три главы собственных, включая как генетические данные, так и экспериментальные, заключение, практические рекомендации.

То, что касается обзора литературы, повторяю, здесь достаточно все подробно и при соответствующей обработке с добавками по результатам работы – это можно было бы оформить как монографию, но это, вероятно, планы на будущее, что касается главы «Материалы и методы», в ней представлены достаточно подробно современные методы: клинические, экспериментальные, инструментальные, лабораторные и подробно описаны терапевтические подходы. Результаты собственных исследований, несколько глав. В 4 главе подробно описан поиск маркеров врожденного иммунитета в развитии пародонтита, детально раскрыты ассоциации определенных полиморфизмов.

Автор предлагает в качестве биомаркеров, и здесь я бы хотел присоединиться с небольшой натяжкой, которую обсуждал Борис Германович. С позиции максимализма: для полного счастья этой главе мне не хватает информативности этого биомаркера. С позиции диагностики: прогноза чувствительности, который больше относится к клинической лабораторной диагностике. Мне представляется, что эти изучения диагностической и прогностической информативности предложенного биомаркера можно было бы представить в виде отдельной самостоятельной работы. Методы диагностики, в общем, достаточно хороши, являются украшением и продолжением той работы, которую мы обсуждаем.

Глава, посвящённая экспериментальной части: вот здесь себя немного остановлю и коснусь той логики, которая прослеживается в изложении всей работы. Иногда не только в кандидатской, но и в докторской диссертации приходится сталкиваться с тем, что сначала проводится клиническая часть, а потом экспериментальная. Здесь же не так, все в закономерной последовательности, все понятно. В начале автор приводит доказательства, того что в эксперименте все работает, а потом применяет в клинике.

Вот этому, соответственно, посвящена 6 глава, и здесь достаточно подробно приводятся все клинические аспекты, и мы, конечно, понимаем, что уважаемей диссертант – клиницист, и здесь она себя чувствует, как

«рыба в воде». Здесь все достаточно корректно. Конечно, есть спорные вопросы, на которых я позволю себе остановиться позже.

Завершающая глава, которая называется «Заключение», в общем подводит итог всем основным результатам, которые получены в этой работе. Проведен их анализ и завершают диссертацию 7 выводов, все из которых достаточно обоснованы. Те исследования, которые проведены прежде всего в части молекулярно-генетических исследований, в части эксперимента, это, без сомнения, основной вклад в теоретическую значимость. То, что касается главы собственных результатов по диагностике и по клиническому применению иммунотерапевтических подходов, это вносит существенный вклад в практическую значимость.

По теме диссертации – 41 публикация, из которых 22 рекомендованы ВАК. Также есть 5 зарубежных публикаций, 1 монография, и получено 5 патентов на изобретение, что позволяет обосновать достаточно существенную новизну этой работы. Мало какая диссертационная работа может похвастаться таким количеством патентов, которые оформлены по основным результатам. Что касается новизны, я хотел бы остановиться на 4 моментах. В частности, впервые выявлен дисбаланс параметров врожденного иммунитета в тканях пародонта, и это, во-первых, может быть, как причиной развития заболевания, так и на этом базируется использование маркеров, как предикторов развития заболевания, что имеет диагностическое значение. Следующее: впервые показано ключевое значение тех композиций локального применения при пародонтите и продемонстрировано клиническая эффективность этих препаратов. Тем не менее, в процессе ознакомления с работой появились определенные вопросы и замечания. Если работа не вызывает никаких вопросов, то это уже предмет для размышления. Здесь вопросы есть. Я позволю все перечислить, а потом уже, надеюсь, Нарине Гришаевна ответит.

Автореферат дает полное представление о работе, принципиальных замечаний не содержит. Несмотря на четкость и логичность изложения, в чем

заключается достоинство работы, у меня возникли некоторые вопросы, носящие в целом дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

1 вопрос. Почему объем иммунологического обследования в основном заключался в определении иммунологических показателей периферической крови, а не в иммунологической ротовой жидкости, в которой автор определяла только секреторный иммуноглобулин А? Почему в ротовой жидкости не стали определять другие, доступные для иммунологического анализа, показатели (например, цитокины, лизоцим, иммуноглобулины и т.п.)?

2 вопрос. При проведении терапии пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения пародонтальные карманы дополнительно обрабатывали ультрафиолетовым облучением, а только затем наносилась композиция с иммуностропным препаратом рекомбинантного ИЛ-1 β или азоксимера бромид? В то же время у пациентов группы сравнения ультрафиолетовое облучение при лечении ХГП легкой, средней и тяжелой степени в стадии обострения не использовалось? По какой причине автор не сформировал группу сравнения, в которой пациенты получали бы только ультрафиолетовое облучение или ультрафиолетовое облучение в сочетании с последующей стандартной терапией?

3 вопрос. При лечении больных генерализованным пародонтитом в каких случаях целесообразно назначать композицию с рекомбинантным ИЛ-1 β , а в каких – композицию с азоксимера бромид?

Указанные вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы. Зачитывает заключение. Диссертационная работа Саркисян Нарине Гришаевны на тему *«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, важной для специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки, заключающейся в аналитической оценке молекулярно-генетических факторов врожденного иммунитета и фенотипических проявлений пародонтита с разработкой методов терапевтических воздействий на ткани пародонта с применением локальной иммунотерапии.

Работа по своей актуальности, научной новизне, научной 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.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Нарине Гришаевна, прошу Вас ответить на вопросы.

Саркисян Н.Г. Благодарит за положительные отзыв. Отвечает на вопросы:

Первый вопрос: Уважаемый Арег Артемович, отвечаю на первый поставленный вопрос. Дело в том, что смешанная слюна и ротовая жидкость по терминологии обозначают одно и то же. Нами рассмотрены показатели IgA, потому что в данных наших предшественников, других научных работах, он прописана, как показатель, определяющий состояние иммунитета, но в нашей работе именно этот показатель был нестабильным, как у пациентов с пародонтитом, так и без него. IgA ведет себя одинаково и не может быть основным критерием для определения иммунологического состояния воспалительного процесса. Дело в том, что смешанная слюна или ротовая жидкость, кроме иммунных комплексов, имеют много дополнительных компонентов, которые не дают нам 100 % анализа и

подтверждения нашей правоты, поэтому мы и провели более глубокий анализ на уровне генов.

Второй вопрос. По поводу того, почему не было отдельной группы с ультрафиолетовым облучением. Дело в том, что при разработке ультрафиолетового излучателя, нами были проведены исследования в группе, которая не подвергалась такому комплексному воздействию, и это все описано в патенте. В саму работу эти данные мы не включали.

Третий вопрос. «Когда назначается?» По итогам выполненной работы, мы пришли к выводу, что наиболее эффективно применение IL-1b при легкой степени тяжести в стадии ремиссии, а азоксимера бромид в стадии ремиссии и обострения, более того, при любой степени тяжести он ведет себя достаточно хорошо, что подтверждается нашими показателями индексной оценки.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Переходим к выступлению второго официального оппонента, д.м.н., профессора Козлова Ивана Генриховича.

Второй официальный оппонент, д.м.н., проф. Козлов И.Г.
Уважаемый председатель, уважаемые коллеги, еще раз здравствуйте. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

После Арега Артемовича, я могу не сокращаться, но поговорить спокойно. Да, никаких претензий к диссертанту нет, некие такие здравые замечания, даже не замечания, а размышления не требуют никакого объяснения. Итак, такая вот удивительная история происходит, что самая маленькая слизистая по размерам, но целый класс стоматологов все время нас удивляют какими-то новостями, казалось бы, что только не сделали в свете пародонтита. Я периодически либо читаю, либо оппонирую и каждый раз думаю – всё. Никто не пролезет в эту узкую щель, но по случаю того, что это главная задача стоматологов – они занимаются этой областью, они периодически нас радуют новостями. Что здесь? Здесь действительно полиморфизм, с него действительно все начинается, то что генетикомутации

и генетикакополиморфизма – это предрасположенность, и может реализовываться, и не реализовываться. Поэтому комментирование полиморфизмов может нам рассказать о разных областях того или иного воспалительного процесса, но по случаю того, что мы имеем дело со стоматологами – это ротовая полость, и соответственно речь идет не о заболевании, а о предрасположенности.

Можете представить, что произойдет дальше? Где-то в другом месте у него тоже что-то произойдет, но это будет задача других врачей, неважно, что у него там происходит в кишечнике, на коже или где-то еще. По набору – на самом деле это такая классика в иммунологии. Из 370 маркеров и 120 цитокинов, начали выбирать знаковые вещи, скоро придем к тому, к чему пришли биохимики: из миллиона молекул диагностическую значимость будут иметь 10–20. В этой части полиморфизмов есть еще одна такая штука, на которую, не знаю, обратили ли вы внимание. Эти три дамы – два руководителя и диссертант – являются вообще «счастливчиками», я не шучу. Дело в том, что у 142 пациентов определяли полиморфизм, и это популяционные данные. При том, что 142 пациента были разбиты на 3 группы, да еще и «поймали» 4 полиморфизма, связанные с заболеваниями. Я предлагаю продолжить исследование, эти цифры нужно уточнять на больших популяциях. И тут вот такая вещь – «не поймали» IL-10 и на основании этого сказали, что он не является предиктором пародонтита. Неправда, просто вам не повезло настолько, насколько повезло здесь. На основании этого IL-10 «приговорили». А «приговорили» зря, так как, когда вы делали оценку цитокинов и всего прочего, вот этот переход с IL-10 на IL-6 и TGF- β 1. Но хотелось бы увидеть IL-10, его там не хватает однозначно. Поэтому эта часть нормальная, сделали все наборы, на базе генетики. На базе продуктов – все тоже сделано хорошо, потому что ген – ген, продукт – продукт. Вторая вещь – это препараты, скажу вам, как фармаколог, что диссертант рассмотрел очень непростую историю. Есть два зарегистрированных препарата и получили новый препарат. И по идее, надо делать всю доклинику, клинику, а

на это ушли бы годы, десятилетия. Но «выкрутились» – молодцы. В результате получили некий новый препарат. Но тут есть 2 момента. Если мы говорим о крысах и про экспериментальный раздел. Момент первый – это вообще не экспериментальная вещь. Я знаю откуда это пошло, но буду протестовать – это сленговый вариант, нет такого слова – иммунотропы. Тогда давайте называть это кардиотропы, почкотропы. Давайте называть по-человечески – иммунотропные препараты. Второй момент более практичный. Там на самом деле я понимаю, что все получилось, но где вот эти отдельные компоненты, где IL-1 без комбинации, где азоксимера бромид? Где отдельная композиция? Получилось, и слава Богу. Чтобы доказать, что компоненты более эффективны, чем композиция, все-таки их нужно разделять. Последнее – ультрафиолет. Я вам все-таки нашел производителя и перепроверил данные. 10 секунд облучения пародонтального кармана, насколько он супер-жесткий, насколько 100 процентная стерилизация? Но вот честно скажу, верится с трудом, но единственный позитив, что у врача возникает длительный контакт с пациентом, пока ты обрабатываешь все зубы по 10 секунд можно о многом узнать, но в любом случае к данным не придерешься, там все достоверно. Последняя часть, когда это было сделано на людях – это все было сделано грамотно для клинических исследований. Завершая выступление, отмечу, что у меня нет принципиальных вопросов и замечаний. И на основании актуальности, новизны и практической значимости, считаю, что данная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, медицинские науки (*отзыв прил.*).

Саркисян Н.Г. Уважаемый Иван Генрихович, благодарю Вас за столь реконструктивные замечания, но наша работа – это такой скелет для

будущего процветания в разделе пародонтологии и иммунологии. Есть еще очень много идей, которые нужно сделать и реализовать, и я надеюсь это свершится.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. И в фармакологии тоже. Слово третьему официальному оппоненту, д.м.н., профессору Шумскому Александру Владимировичу.

Третий официальный оппонент, д.м.н., проф. Шумский А.В. Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, Нарине Гришаевна, гости! Я, с точки зрения стоматологии, хочу отметить, что эта работа очень интересная и потрясающая. Дело в том, что проблема заболеваний пародонта нас «душит». И если даже в послевоенное время – это 30–40 % людей, страдающих пародонтитом, то на сегодняшний день эти цифры выросли до 98 %. И мы каждые 5 лет во всем мире пересматриваем классификации, у нас уже есть прогрессирующий агрессивный пародонтит. Пародонтит очень помолодел. То есть малыш, который идет в первый класс, он уже имеет определенные клинические признаки. Действительно, это произошло на уровне фенотипического изменения. И многие специалисты называют пародонтит – «болезнью ленивых людей». Мы не дожёвываем пищу. Как говорил Гиппократ: «Все болезни приходят через рот». Я был на одном конгрессе, где прозвучало, что «пародонтогенная инфекция очень опасна и агрессивна». И если в пародонтальном кармане живет *P.gingivalis* более двух лет, то человек обречен на симптом внезапной смерти, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые катастрофы. Поэтому – это очень важный момент – вот так в комплексе к этому подойти. И надо сказать, что мы – стоматологи – не сможем решить эту проблему без фундаментальных наук, таких как микробиология, иммуногенетика, иммунология, за что Нарине Гришаевна так активно взялась. И надо сказать, что за последние 8 лет по пародонтологии появилось более двух тысяч работ, как у нас, так и за рубежом. Но более половины из них направлены на антибактериальные воздействия, на антибиотики. Но все вы, наверное, знаете фразу Маргарет

Чен, сказанную в 2015 г. на всю планету, что «мы с антибиотиками зашли в тупик». И отсюда идут мутации и эпигенетические нарушения. Мы сейчас пытаемся исходить из других методов, что меня очень радует. Этим меня и заинтересовала данная работа. Но, действительно, пародонтит — это не только воспалительный процесс, это сложный инфекционный, нейротрофический, аутоиммунный процесс, сопровождающийся резорбцией костной ткани. Это тоже надо рассматривать, как маску вторичного иммунодефицита. И, действительно, пародонтит рассмотрен с двух сторон: воспаления и поражения иммунного фактора, что и было сказано диссертантом. Очень интересно, что учитывался дисбаланс иммунной реакции, учитывались интересные факторы, что для нас важно, по крайней мере, с практической точки зрения, интересные, на мой взгляд, оказались предикторы TLR2. Именно они активизируются лигандами, которые содержат все пародонтогенные микроорганизмы. Говоря о лизоцине, может и не имеет смысла его изучать, он меняется 10 раз в течение суток, поэтому он не представляет ценности. Единственное: у людей с 3 группой крови лизоцимная активность снижена.

Очень интересно показаны дефенсины – это катионные белки, которые имеют гидрофильные и гидрофобные активные центры. Они позволяют встраиваться в пародонтогенную микрофлору, в частности, в ее липидный слой. Безусловно, здесь очень много интересного и информативного. Мы должны слушать природу и искать методы лечения у природы. Мне очень понравился ход назад к ультрафиолету. Мы о нем забыли, ушли в технологии лазерной терапии, но мы забыли, что ультрафиолет обладает антибактериальным свойством, которое делает незначительный, а в некоторых случаях полный перекисный взрыв. Вот та доза в 10 секунд и приводит к перекисному взрыву, который способствует уничтожению пародонтогенной микрофлоры – это первое. А второе, надеюсь, будет следующей работой нашей диссертантки, ее учеников. Ультрафиолет воздействует на клетки Лангерганса, они очень чувствительные к

ультрафиолету и разрушаются под его воздействием в больших дозах, а вот в малых, наоборот, активируются иммунопрезентативные функции, дифференцировка эпителия. Клетки Лангерганса восстанавливают бороздковый эпителий. И сам аппарат очень интересен: хорошо продуманный световод, достаточный для пародонтального кармана, интересное устройство, и хотелось бы его приобрести. Большой объем проанализированных материалов экспериментальной части работы. Пародонтит очень сложно получить у крыс вот в том ракурсе, как удалось диссертанту. Огромное количество исследований – было 360 пациентов, что интересно, действительно доказана роль молекулярно-генетических маркеров, предикторов TLR, тумор-некротизирующий фактор. Проводилось сравнение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. А потом, мы должны учитывать, когда происходит первое знакомство антигена. Безусловно, IL-10, может он и был, его не нашли. То, что касается терапевтических подходов – диссертант четко, лаконично показала в индексной оценке.

Нам, пародонтологам, все предельно понятно. Уменьшается индекс кровоточивости, индекс экссудации – подвижность уменьшается. Но, скорее, она восстанавливается не за счёт грануляционной ткани, а за счет того, что происходит процесс оссификации. Там есть потрясающие слайды, как в автореферате, так и в диссертации, в них отражено явление костных восстановительных процессов. Это безумно важно, потому что кость не регенерирует, мы можем только приостановить процесс, а вот добиться появления костной матрицы – это целый пласт науки. Это интересно и пародонтологу, и имплантологу. Что касается фармакологии: кремний, как сказал Вернадский: «Без кремния организм не существует». Если брать микроэлементы, без кремния ничего не получится, не будет сшиваться коллаген, трансформации преколлагена в коллаген. Действительно интересно, что микроэлемент кремний еще выполняет роль антиоксиданта – это важно. Я могу сказать, что работа читается очень легко. Литературный

обзор – четкий, лаконичный, грамотный. Те работы, которые использовались из прошлых лет – классика, на которую мы должны опираться.

Ответы на вопросы, которые я задавал в отзыве, я уже получил, поэтому останавливаться на них не буду.

И в завершение: Нарине Гришаевне нужно продумать выпуск монографии. Вот такое новое решение в комплексе с местным и общим иммунитетом, тем более материала очень много, может быть предпосылкой созданий целой школы и отдельного направления, это очень важно. А еще я горжусь, что это произошло здесь. Понимаете, мы, стоматологи, действуем по алгоритму: вот принес нам производитель из Америки пломбирочный материал, мы им работаем, нам продавцы его хвалят. Но все, что «полезно немцу – вредно русскому». Так вот, реакция пародонта микробиологическая, даже вот эти эпигенические нарушения происходят у нас не как у европейцев и американцев. Поэтому я рад, что работа выполнена в России и в таком чудесном городе, как Екатеринбург. Спасибо за внимание.

И в заключение хочу сказать, что диссертационная работа Саркисян Н.Г. *«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 (*отзыв прил.*).

Саркисян Н.Г. Уважаемый Александр Владимирович, для меня большая честь, что Вы оппонируете, и я, как стоматолог, и от лица стоматологического сообщества, очень много получила информации в разделе «Иммунология тире стоматология» из Ваших учебников и литературы. Огромное Вам спасибо!

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А. Продолжаем нашу работу. Предлагаю перейти к дискуссии. Кто из членов совета хочет выступить с оценкой диссертационной работы неофициально? Все под впечатлением от оппонентов. Пожалуйста, Александр Владимирович Зурочка.

Зурочка А.В., д.м.н., проф. Глубокоуважаемый Валерий Алесандрович, глубокоуважаемые коллеги. Эту работу мы знаем достаточно хорошо, она многократно заслушивалась нами. Я был рецензентом в составе проблемной комиссии, поэтому я её знаю «от корки до корки». Работа действительно хорошая, действительно соответствует предъявляемым требованиям ВАК, а Нарине Гришаевна по всем критериям достойна присуждения ученой степени доктора наук. И в качестве дискуссии хотелось бы сказать, что в следующий раз при написании диссертации под Вашим уже руководством я считаю, что если взяли гены тех или иных цитокинов, то надо именно эти цитокины рассматривать дальше. Чтобы действительно ответить на вопрос, насколько они исчезают, отсутствуют или присутствуют – это действительно важно. Благодарю.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Спасибо. Петр Алексеевич, пожалуйста вам слово.

Сарапульцев П.А., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Уважаемый председатель, уважаемые члены защитного совета. Мне работа показалась интересной тем, что было затронуто мультифакторное наследование. Сейчас очень многие наши проблемы, по крайней мере, среди клиницистов, генетически связаны с мультифакторным наследованием. Такие заболевания как генетические, сахарный диабет, причем, это именно мультифакторное заболевание и здесь в этой работе, безусловно, было заложено начало. И это очень важный момент, исследования надо продолжить. А сама по себе работа, когда такие грамотные консультанты как Галина Ивановна Ронь и Ирина Александровна Тузанкина, я бы удивился, если бы была не хорошая работа. Я считаю, что нужно голосовать «за».

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Есть еще желающие? Нет? Тогда Нарине Гришаевна, вам заключительное слово.

Саркисян Н.Г. Выражает всем благодарность.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Уважаемые коллеги, предлагаю выбрать счетную комиссию. Предлагаю Зурочку А.В., д.м.н., профессора, Ковальчук Л.А., д.б.н., доцента, Проценко Ю.Л., д.б.н. Кто «за» эту комиссию, прошу голосовать. Кто «против», «воздержался»? Принято единогласно. Прошу не расходиться, как только они подсчитают – сделаем перерыв.

Голосование.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Пока идет подсчет голосов, предлагаю обсудить проект заключения диссертационного совета. Пожалуйста, у кого-то есть замечания или

предложения? Прошу их высказать. Нет? Слово председателю счетной комиссии.

Председатель счетной комиссии, д.м.н., проф. Зурочка А.В.
Уважаемый председатель, уважаемые члены дис. совета (*зачитывает протокол № 3 счетной комиссии от 29.11.2018 г.*). Состав совета – 21 человек, присутствовало на заседании 16 членов совета (в том числе по профилю рассматриваемой диссертации – 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология – 8 человек). Роздано бюллетеней – 16. Осталось нерозданных бюллетеней – 5. Оказалось в урне бюллетеней – 16.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени доктора медицинских наук Саркисян Нарине Гришаевне:

за - 15, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Открытым голосованием Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.

Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.
Уважаемая Нарине Гришаевна, мы Вас поздравляем с успешной защитой диссертации. Ирина Александровна, Галина Ивановна, поздравляем Вас тоже.

Уважаемые члены диссертационного совета, есть ли замечания по проекту заключения дис. совета?

Замечаний нет. Кто за то, чтобы принять Заключение дис. совета в целом, с учетом изложенных коррекций, прошу голосовать.

Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

Согласно п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» принимается следующий текст **заключения диссертационного совета:**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, определяющая развитие локального воспаления, как результат реализации генетической детерминированности

характера иммунного ответа и функционирования генов непосредственно в клетках тканей слизистой оболочки полости рта, влекущего за собой локальное воздействие иммуностропных препаратов, включающих регуляторные молекулы;

предложена оригинальная научная гипотеза о наличии молекулярно-генетических предикторов развития пародонтита в клетках слизистой оболочки полости рта;

доказана активация параметров врожденного иммунитета путем применения локальных иммуностропных композиций, способствующих увеличению сроков ремиссии у пациентов с пародонтитом;

введены новые принципы терапии пародонтита, обоснованные патогенетическими особенностями развития болезни, с применением иммуностропных композиций и ультрафиолетового облучения в пародонтальных карманах.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано повышение эффективности лечения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и удлинение продолжительности ремиссии, которое достигалось применением усовершенствованных методов топической терапии пародонтита с использованием иммуностропных препаратов – рекомбинантного IL-1 β и азоксимера бромида в композиции с глицерогидрогелем кремния;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных молекулярно-генетических методов исследования, проведен доклинический анализ безопасности и эффективности разработанных терапевтических композиций у лабораторных крыс линии Вистар, проведена оценка стоматологического статуса у пациентов с пародонтитом до и после применения иммуностропных композиций, а также использованы адекватные поставленным задачам статистические методы обработки полученных данных;

изложены:

- факты, доказывающие иммунозависимость хронического генерализованного пародонтита как патологии с генетической детерминированностью, при которой в генах рецептора *TLR2*, дефенсина *DEFβ1* и цитокина *TNFA* выявлены предиктивные и протективные маркеры риска развития пародонтита;

- аргументы, свидетельствующие об уменьшении микробной нагрузки в пародонтальном кармане при локальном применении ультрафиолетового облучения;

- доказательства значимости терапевтических композиций, разработанных на основе глицерогидрогеля кремния и иммунотропов, подтверждающихся улучшением репарации тканей пародонта у лабораторных животных;

- доказательства зависимости удлинения сроков ремиссии при использовании усовершенствованного метода терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом;

- условия, способствующие повышению качества терапии при учете степеней тяжести и стадии развития болезни;

раскрыта эффективность нового принципа терапии – применение иммунотропных препаратов рекомбинантного $IL-1\beta$ и азоксимера бромид, используемых после антисептического воздействия ультрафиолетом в пародонтальных карманах;

изучены:

- связи между молекулярно-генетическими показателями и риском развития пародонтита, показателями индексной оценки состояния ткани пародонта и эффективностью применения новых иммунотропных композиций;

- характер изменения клинических параметров после комплексной терапии с применением иммунотропных композиций у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на разных стадиях течения болезни;

- особенности иммуностропного действия разработанных композиций на функциональную активность иммунных клеток;

проведена модернизация способа терапии при хроническом генерализованном пародонтите, включающая использование локальных иммуностропных препаратов, выбор которых зависел от стадии воспалительного процесса и глубины поражения тканей пародонта.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработан и внедрен** в научно-исследовательскую деятельность, а также в процесс обучения аспирантов и студентов медицинского профиля комплекс новых научных положений, касающихся риска развития пародонтита на основе механизмов врожденного иммунитета, а также обоснования патогенетических механизмов и терапии с применением иммуностропных препаратов;

определены перспективы использования усовершенствованного метода терапии пародонтита в практической деятельности в процессе изучения молекулярно-генетических данных, доклинических и клинических исследований;

создана модель эффективного применения иммуностропных композиций в терапии пародонтита, дающая теоретическую и практическую основу обоснования локального воздействия препаратов, активирующих врожденный иммунитет;

представлены практические рекомендации, включающие алгоритм терапии, по оказанию медицинской помощи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на анализе молекулярно-генетических данных, являющихся обоснованием для определения места иммуностропных

композиций в терапии пародонтита и согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики, обобщении литературных данных о патогенезе и терапии пародонтита; на необходимости учитывать показатели молекулярно-генетических данных, состояние тяжести и интенсивности процессов воспаления при назначении патогенетически обоснованной терапии;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по этой тематике;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора пациентов, включенных в исследование, и разделения их на группы.

Личный вклад соискателя состоит в авторском участии на всех этапах процесса: непосредственном участии в получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, имеющую важное значение для специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, заключающееся в решении научной проблемы – усовершенствование методов терапии

пародонтита на основе оценки молекулярно-генетических механизмов врожденного иммунитета и разработке новых локальных терапевтических воздействий на ткани пародонта с применением иммуностропов и ультрафиолетового излучения, что соответствует 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 г. № 748) и принял решение присудить Саркисян Н.Г. ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Председатель Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН, академик

В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ



И.А. Тузанкина

29 ноября 2018 года