

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 Российской академии наук по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 29.11.2018 г., протокол № 7

О присуждении Саркисян Нарине Гришаевне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита», по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки, принята к защите «25» июня 2018 года, протокол № 4 Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (*далее - диссертационным советом*) Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 1-7 от 18.01.2008). Диссертация размещена на сайте ИИФ УрО РАН (<http://iip.uran.ru>) 28 мая 2018 года.

Соискатель Саркисян Нарине Гришаевна, 1973 года рождения, работает в должности научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (*далее – Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*), а также ассистентом кафедры терапевтической стоматологии Федерального государственного учреждения науки высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (*далее – Уральский государственный медицинский университет*).

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских

наук «Совершенствование медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита» по специальности 14.01.14 (14.00.21) – стоматология, медицинские науки, защитила в 2008 году в диссертационном Совете Д 208.102.03 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации.

Диссертация 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 работает в должности профессора кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний Уральского государственного медицинского университета).

Официальные оппоненты:

1. *Тоголян Арег Артемович*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального бюджетного учреждения науки Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера;

2. *Козлов Иван Генрихович*, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ;

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

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск) в своем положительном заключении, подписанном президентом, заведующим кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинико-лабораторной диагностики, академиком РАН, д.м.н., профессором И.И. Долгушиным, указала, что диссертация является 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 облучения. Работа по своей актуальности, 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.

Соискателем опубликована по теме диссертации 41 научная работа, в т.ч. 18 статей и 4 тезиса в рецензируемых научных изданиях, издана 1 (одна)

монография, получено 5 патентов на изобретения. Общий объем публикаций – 20,39 печатных листа, авторский вклад 80,13 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Генетические маркеры пародонтита: обзор литературы / *Н.Г. Саркисян*, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, О.А. Свитич, М.А. Долгих // *Пародонтология*. 2016. Т. 21, № 1 (78). С. 3-9. (ИФ РИНЦ - 0,909).

2. Молекулярно-генетический анализ R-дефенсинов при хроническом пародонтите / Л.В. Ганковская, О.А. Свитич, *Н.Г. Саркисян*, Е.А. Молчанова, К.В. Русанова, М.А. Долгих // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8, № 3 (17). С. 279-282. (ИФ РИНЦ - 0,511).

3. Морфологическая оценка эффективности использования фармакологических композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля / *Н.Г. Саркисян*, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, А.С. Симбирцев, Л.И. Дроздова, А.С. Тимченко // *Иммунология*. 2017. Т. 38, № 2. С. 91-96. (РИНЦ - 0,517).

4. Проявления первичных иммунодефицитов в полости рта и челюстно-лицевой области / М.А. Долгих, И.А. Тузанкина, *Н.Г. Саркисян*, Н.А. Овсепян, М.А. Болков // *Российский иммунологический журнал*. 2017. Т. 11, № 2 (20). С. 291-294. (PubMed).

5. *Саркисян, Н.Г.* Использование иммуномодуляторов в медикаментозном лечении заболеваний пародонта / *Н.Г. Саркисян* // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8, № 3 (17). С. 720-722. (ИФ РИНЦ - 0,511).

6. *Саркисян, Н.Г.* Новая иммуномодулирующая композиция с беталейкином в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / *Н.Г. Саркисян*, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19. № S. С. 397.

7. *Саркисян, Н.Г.* Оптимизация сбора анамнеза жизни при заболеваниях слизистой полости рта / *Н.Г. Саркисян*, Г.И. Ронь,

И.А. Тузанкина // Уральский медицинский журнал. 2012. № 13 (105). С. 28-30. (ИФ РИНЦ - 0,117).

8. Саркисян, Н.Г. Оценка концентрации секреторного и сывороточного иммуноглобулина А при пародонтите / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, И.А. Тузанкина // Пародонтология. 2014. Т. 19. № 2. С. 6-8. (ИФ РИНЦ - 0,787).

9. Саркисян, Н.Г. Профилактика сердечно-сосудистой патологии при лечении хронического пародонтита / Н.Г. Саркисян, А.С. Тимченко // Уральский медицинский журнал. 2014. № 1 (115). С. 16-18. (ИФ РИНЦ - 0,161).

10. Способ инфракрасной диагностики воспалительных заболеваний пародонта / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, А.А. Мелкумян, Б.П. Жилкин, Е.А. Плесняев // Пародонтология. 2015. Т. 20, № 4 (77). С. 20-23. (ИФ РИНЦ - 0,953).

11. Ультрафиолетовое облучение при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, А.С. Шмыгалев, В.Н. Фасхиев, Ш.К. Исогжонов // Пародонтология. 2016. Т. 21, № 4 (81). С. 70-72. (ИФ РИНЦ - 0,909).

12. Способ получения модели хронического пародонтита у крыс / Н.Г. Саркисян, А.С. Тимченко, Л.П. Ларионов, И.А. Тузанкина // Уральский медицинский журнал. 2014. № 3 (117). С. 54-56. (ИФ РИНЦ - 0,161).

13. Патент на изобретение 2612840 RUS. Способ лечения пародонтита / С.В. Фатьянов, А.С. Шмыгалев, Н.Г. Саркисян, Б.П. Жилкин, Ш. Исогжонов. Екатеринбург, 2017 : <http://www.findpatent.ru/patent/261/2612840.html>.

14. Патент на изобретение № RU 172 206 U1. Устройство для антибактериальной обработки участков полости рта при лечении заболеваний пародонта и периодонта / Н.Г. Саркисян, Б.П. Жилкин, Ш. Исогжонов, и др. Екатеринбург, 2017: опубл. 30.06.2017.

На диссертацию и автореферат поступило 8 положительных отзывов, не содержащих вопросов и замечаний. Отзывы поступили от академика РАН, д.м.н., проф. *Козлова Владимира Александровича*, научного руководителя ФГБУН «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск); д.м.н. *Семикиной Елены Леонидовны*, заведующей централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (Москва); д.м.н., профессора по специальности «клиническая иммунология, аллергология» *Калининой Натальи Михайловны*, главного научного сотрудника отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург); д.м.н. *Блашковой Светланы Львовны*, заведующей кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; д.м.н., проф. *Гриценко Виктора Александровича*, ведущего научного сотрудника лаборатории ФГБУН Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г. Оренбург); д.м.н., проф. *Токмаковой Светланы Ивановны*, заведующей кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (г. Барнаул); члена-корр. Международной Академии психологических наук РФ, биолога-психолога, доктора психологических наук, проф. *Варданяна Камо Еремовича*, директора Научно-исследовательского центра Армянского государственного педагогического университета им. Х. Абовяна (г. Ереван); д.м.н., проф. *Камалова Зайнитдина Сайфитдиновича*, заведующего лабораторией иммунологии Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан (г. Ташкент).

Во все отзывах на автореферат указано, что в диссертации Саркисян Нарине Гришаевны обосновано применение локальной иммунотерапии, базирующееся на полученных автором данных молекулярно-генетических исследований. Отмечен высокий уровень работы, соответствующий

современным международным требованиям. Диссертация представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую 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. По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости работа соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 25.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 № 748), а диссертант достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации Саркисян Н.Г. обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждения ученых степеней»:

- официальные оппоненты – Тотолян А.А., академик РАН, д.м.н., проф., Козлов И.Г., д.м.н., проф., Шумский А.В., д.м.н., проф. – ученые, компетентные в медицинской отрасли науки, в создании и оценке фармакологических препаратов иммунологической направленности, в вопросах лечения хронических очагов инфекции полости рта, пародонтита, диагностике первичных иммунодефицитов, оценке клинического и иммунного статуса пациентов с пародонтитом, имеющие публикации по проблемам теоретической и клинической иммунологии, и давшие свое согласие быть официальными оппонентами;

- ведущая организация – ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России – широко известна своими исследованиями и достижениями в области применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита, с учетом молекулярно-генетических

параметров врожденного иммунитета, способна определить научную и практическую значимость диссертации, представившая свое согласие на работу в качестве ведущей организации.

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 *DEFB1* 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 иммуностропов, 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 иммуностропных препаратов рекомбинантного ИЛ-1 β 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 иммуотропных композиций;

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

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

проведена модернизация способа терапии при хроническом генерализованном пародонтите, включающая использование локальных иммуотропных 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 иммуотропных 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, состоянии 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.

При проведении тайного голосования Совет 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 в количестве 16 человек, из них 8 докторов наук по специальности защищаемой диссертации – клиническая иммунология, аллергология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав Совета, проголосовали:

«за» присуждение **Саркисян Нарине Гришаевне** ученой степени доктора медицинских наук – 15, «против» присуждения ученой степени доктора медицинских наук - 1, недействительных бюллетеней – 0.

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

11 декабря 2018 года