



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ**

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ
Уральского отделения Российской академии наук
(ИИФ УрО РАН)

Первомайская ул., 106,
г. Екатеринбург, 620049
Тел./факс (343) 374-00-70
e-mail:secretar@iip.uran.ru

УТВЕРЖДАЮ

ВРИО директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
иммунологии и физиологии УрО
РАН, д.ф.-м.н., доцент


О.Э. Соловьёва
«20» февраля 2018 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук

Диссертация «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита» по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки, выполнена в лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*).

В период подготовки диссертации соискатель, кандидат медицинских наук Саркисян Нарине Гришаевна работала в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург) научным сотрудником лаборатории иммунологии воспаления.

В 1997 году окончила Уральскую государственную медицинскую академию по специальности «врач-стоматолог».

В 2008 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Совершенствование медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита» по специальности 14.01.14 (14.00.21) – стоматология, медицинские науки, на заседании диссертационного Совета Д 208.102.03 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, и ей была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

Научные консультанты по докторской диссертации:

- Тузанкина Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор,

ЗДН РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург);

- Ронь Галина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – *Уральский государственный медицинский университет*) (г. Екатеринбург).

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**.

Личное участие соискателя в получении результатов. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными консультантами: д.м.н., профессором, ЗДН РФ Тузанкиной И.А. и д.м.н., профессором Ронь Г.И. Автором лично разработан дизайн исследования и проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, осуществлена статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на различных конференциях, съездах.

Получение и интерпретация клинико-анамнестических данных, инструментальных, лабораторных и экспериментальных исследований осуществлялись совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН и кафедры терапевтической стоматологии Уральского государственного медицинского университета.

Во всех опубликованных работах автором выполнен основной раздел. Научные положения и выводы диссертации полностью базируются на результатах собственных исследований автора.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом материала, использованием широкого спектра адекватных клинических (проанализировано 1036 анкет, обследовано 360 пациентов), апробированных лабораторных методов и сертифицированных наборов реагентов: проведен генетический анализ, определены иммунологические, микробиологические и вирусологические параметры, воспроизводимостью результатов доклинических и клинических исследований, применением современных методов и компьютерных программ статистического анализа полученных данных.

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

На основании проведенной проверки достоверности первичной документации (приказ зам. директора по научной работе Института иммунологии и физиологии УрО РАН № 14а от «24» ноября 2017 года), комиссия в составе: председателя комиссии – главного научного сотрудника лаборатории иммунопатофизиологии, д.м.н., проф. Сарапульцева П.А. и членов комиссии: заведующего лабораторией иммунологии воспаления, д.м.н., проф. Гусева Е.Ю. заведующего лабораторией иммунопатофизиологии, д.м.н., проф. Бейкина Я.Б., пришла к следующему заключению: результаты исследования, отраженные в диссертации, полностью соответствуют представленной первичной документации. Подлинность представленных в диссертации материалов и данных подтверждена. Положения, выдвинутые к внедрению, обоснованы результатами, полученными лично соискателем. Эти положения четко конкретизированы. В документах, подтверждающих внедрение, указано конкретно, где и как используются результаты диссертации (акт проверки первичной документации от 26.11.2017г.).

Новизна. Впервые выявлен дисбаланс параметров врожденного иммунитета в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, проявляющийся в повышении экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR-2 и в снижении экспрессии гена противомикробного пептида HBD-1, что является причиной нарушения защиты от патогенов.

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанные и внедренные в практику усовершенствованные методы топической терапии пародонтита с использованием иммуотропных препаратов – рекомбинантного IL-1 β и азоксимера бромид в композиции с глицерогидрогелем кремния позволяют повысить эффективность лечения у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Использование терапевтических композиций приводит к удлинению продолжительности ремиссии.

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

Ценность научных работ соискателя подтверждается получением 5 патентов на изобретения, ссылками на публикации и патенты в российских и зарубежных публикациях (общее число цитирований в РИНЦ – 27, индекс Хирша по РИНЦ - 3).

Основные положения работы доложены и обсуждены на: всероссийских конгрессах «Стоматология Большого Урала» (Екатеринбург, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016); 2 международной научно-практической конференции «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (Екатеринбург, 2011); 67, 68 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2012, 2013); объединенном иммунологическом форуме (Нижний Новгород, 2013); 15 интернациональном конгрессе по иммунологии (Милан, Италия, 2013); Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России «Современные проблемы иммунофармакологии, биотехнологии и цитокиновой регуляции» (Санкт-Петербург, 2014); 1 выездной университетской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии» (Санкт-Петербург, 2014); 9 Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске»

(Челябинск, 2014); объединенном иммунологическом форуме (Екатеринбург, 2014); Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Челябинск, 2014); IV Европейском конгрессе по иммунологии (Вена, 2015); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2014, 2015); 9 окружной научно-практической конференции «Актуальные аспекты вирусных инфекций» (Екатеринбург, 2015); 33 научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Москва, 2015); Евразийском форуме «Национальное здравоохранение: международный диалог» (Екатеринбург, 2015); Пермском научном форуме (Пермь, 2015); 70 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2015); 1 Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Экспериментальная и вычислительная биомедицина» (Екатеринбург, 2016); Московском международном форуме по костно-суставной патологии (Москва, 2016); 11 Сибирском конгрессе по челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Всероссийском симпозиуме «Новые технологии в стоматологии», (Новосибирск, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Санкт Петербург, 2017), 16 Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2017), на совместном заседании сотрудников стоматологического факультета Уральского государственного медицинского университета: кафедры ортопедической, терапевтической, хирургической, детской, общей практики и пропедевтической стоматологии (2 июня 2017, приказ № 47).

Результаты исследования Саркисян Н.Г. могут быть использованы научно-исследовательскими институтами медицинского и фармакологического профилей в научных исследованиях, учебном процессе студентов-стоматологов медицинского профиля, а также в программах обучения на циклах повышения квалификации врачей аллергологов и иммунологов, бактериологов и специалистов клинической лабораторной диагностики, в практическом здравоохранении врачами-стоматологами и иммунологами.

Научная специальность, которой соответствует диссертация. Представленная научная работа Саркисян Нарине Гришаевны содержит фундаментальные исследования, посвященные анализу иммуно-генетических механизмов развития воспалительного процесса в тканях пародонта, разработке и

внедрению новых иммуностропных лекарственных композиций. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки.

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах. Тема диссертации утверждена решением Ученого совета Института иммунологии и физиологии УрО РАН, протокол № 10, от 15 ноября 2017 г. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук: № гос. регистрации 01201352044 «Иммунологические механизмы онтогенеза человека и их роль в формировании патологических состояний» Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Результаты диссертационного исследования вошли в отчеты по НИР Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени. Соискатель имеет 50 опубликованных работ, из них по теме диссертации – 41, общим объемом 7,2 печатных листа, 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. Основное содержание публикаций полностью раскрывает результаты исследования.

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.

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.

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.

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.

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.

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. № 5. 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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

Рекомендации к защите диссертации. С учетом общего уровня теоретической и профессиональной подготовки, научной зрелости соискателя, необходимо сделать вывод о том, что Саркисян Нарине Гришаевна является высококвалифицированным научным работником. Диссертационная работа Саркисян Н.Г. является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в усовершенствовании методов лечения пародонтита на основе

оценки молекулярно-генетических механизмов врожденного иммунитета и разработке новых локальных терапевтических воздействий на ткани пародонта с применением иммуотропов 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.

Диссертация «Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита» Саркисян Нарине Гришаевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии по патофизиологии, клинической иммунологии и аллергологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Присутствовало на заседании 17 человек. Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от «12» февраля 2018 г.

Председатель заседания проблемной комиссии:
Академик РАН, д.м.н., проф.,
г.н.с. лаборатории иммунофизиологии и иммуофармакологии
ИИФ УрО РАН

 В.А. Черешнев

Секретарь проблемной комиссии

 Е.Н. Денкс

