

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновациям
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»
кандидат экономических наук


Резниченко Татьяна Юрьевна

« 08 » 2024 г.

О Т З Ы В

ведущей организации – федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» – о научно-практической значимости диссертационной работы Мазова Яна Алексеевича «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях периодонта в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.7. Стоматология

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания пародонта характеризуются комплексом прогрессирующих и волнообразно текущих патологических изменений воспалительно-деструктивного характера приводящих к резорбции костной ткани альвеолярного отростка, разрушение связочного аппарата зуба, образование пародонтального кармана, выпадение или удаление зубов, а также к нарушениям функции зубочелюстной системы и организма в целом. Именно поэтому лечение острого и хронического пародонтита остается сложной и далеко не решенной проблемой в стоматологической практике. Учитывая многообразие системных и местных факторов, влияющих на патогенетический процесс заболевания, клиницисты разрабатывают и применяют широкий арсенал терапевтических средств и методов.

В последние годы появилось несколько новых подходов к лечению и профилактике заболеваний пародонта благодаря прогрессу в понимании бактериального и небактериального патогенеза, микробиома человека и взаимодействия хозяин – микроорганизм. Современные стратегии включают: про-

тивовирусную терапию, которая направлена на нейтрализацию вирулентных свойств пародонтальных патогенов, представляя собой многообещающую альтернативу лечению противомикробным препаратами. Иммунная модуляция организма-хозяина с помощью фитосоединений и подходы, основанные на микробиоме, такие как замена микробиоты полости рта, являются перспективными новыми разработками в области лечения и профилактики заболеваний пародонта.

Однако эффективность многих из них не в полной мере оправдывает ожидание, как самих стоматологов, так и пациентов, что обосновывает поиск новых методов лечения.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики страны

Настоящее экспериментальное лабораторное неклиническое исследование получило частичную финансовую поддержку гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых кандидатов наук, молодых докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации НШ-843.2022.3.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Я.А. Мазова не вызывает сомнений. Она обусловлена следующим: проведено комплексное исследование фармакологических свойств оригинальных веществ – диметилацетамида N-ацетил-6-аминогексаноата (ЛХТ-9-17) и 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноата (ЛХТ-6-17) – в качестве потенциальных кандидатов в лекарственные средства для топического лечения периодонтита и оптимизации местноанестезирующего действия при воспалительном поражении периодонта. Проведенный внеэкспериментальный скрининг «структура – активность» определил потенциальные мишени и виды активности, среди которых с высокой вероятностью установлены противовоспалительная и местноанестезирующая. Установлено, что исследуемые вещества не обладают цитотоксичностью в диапазоне концентраций от 0,0001 и до 1000 мкМ, при этом соединение ЛХТ-6-17 в концентрациях 100 мкМ и выше стимулирует пролиферацию фибробластов в клеточной культуре.

Показано, что на модели экспериментального лигатурного периодонтита верхнего второго моляра у лабораторных крыс 10-суточная местная аппликация 2% геля, содержащего соединения N-ацетил-6-аминогексановой кислоты в качестве действующего вещества, приводит к предотвращению резорбции костной ткани как по линейному так и по волюметрическому показателю, при этом, наибольшей активностью обладает вещество 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноат (соединение ЛХТ-6-17),

уменьшает тяжесть течения патологического процесса в виде ограничения воспалительной реакции, сохранении костной основы зуба и альвеолярного отростка.

При изучении молекулярной основы установленного протекторного эффекта автором показано, что соединение ЛХТ-6-17 при топическом применении в виде гидрогеля подавляет клеточную экспрессию матриксной металлопротеиназы-2, рецептора-активатора лиганда ядерного фактора-кВ, его рецептора, катепсина-К, ограничивает активность свободнорадикальных процессов, что в совокупности со снижением тканевой концентрации провоспалительных ИЛ-1бета и ФНО-альфа обосновывает наличие противовоспалительного эффекта в спектре действия вещества.

Автором доказано, что инфраорбитальное однократное введение лабораторной крысе с экспериментальным периодонтитом и без такового соединения ЛХТ-9-17 сопровождается развитием местноанестезирующего действия, которое характеризуется медленным развитием достаточной по глубине анестезии продолжительностью до 120 минут, и обусловлено в том числе ингибированием одиночных натриевых каналов и подавлением проводимости нервного проводника. Реализация местного обезболивающего эффекта соединения на фоне острого воспалительного процесса сдерживает формирование местноанестезирующего эффекта.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса адекватных современных методов, из которых обращают на себя внимание сложные молекулярные методы, метод регистрации проводимости изолированных натриевых каналов.

Объем проведенных исследований достаточен для получения объективных данных. Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием современного пакета статистических программ для персонального компьютера. Полученные числовые данные корректно обработаны общепринятыми методами статистики, что позволяет считать результаты достоверными. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном количестве экспериментов и аргументировано доказываются соответствующими исследованиями. Выводы и положения диссертации достаточно обоснованы и логически вытекают из представленного материала. Научно-практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты исследования Я.А. Мазова носят как теоретический, так и практический характер. Они раскрывают новые аспекты специфической активности оригинальных веществ – диметилацетамида N-ацетил-6-аминогексаноата (ЛХТ-9-17) и 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноата (ЛХТ-6-17). Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что указанные вещества в виде геля или раствора могут представлять интерес как источники создания новых эффективных и безопасных лекарственных средств для топического контроля воспалительной патологии полости рта и периодонта, а также местного обезболивания в стоматологии.

Результаты работы внедрены в учебную работу (при чтении курса лекций и проведении практических занятий со студентами) кафедр фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, общественного здоровья и здравоохранения, стоматологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (Саранск) и клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва), а также используются в научно-исследовательской работе (научного семинара) лабораторий Центра доклинических исследований инновационных лекарственных средств медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (Саранск).

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных журналов Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки Россия, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer (из них 1-обзорная), получен 1 патент на изобретение РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

1. Учитывая несомненную практическую значимость выполненного Мазовым Я.А. исследования, применение основных выводов и положений работы можно рекомендовать к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий, отделов, центров и кафедр, специализирующихся на осуществлении доклинических исследований лекарственных препаратов, предназначенных для лечения стоматологических заболеваний, а также разработ-

ке оптимальных лекарственных форм для топического контроля воспалительного и инфекционного процесса полости рта и зубочелюстного аппарата, и, в частности, в работу отделов и лабораторий ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», отделов и лабораторий ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России, кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедр фармакологии и стоматологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

2. Приоритетные результаты, свидетельствующие о противовоспалительном, остеопротекторном, противомикробном действии металлосодержащих соединений аминокислот при воспалительной болезни пародонта в виде 2% гидрогеля могут быть использованы при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по соответствующим разделам учебной программы дисциплин «Фармакология» и «Стоматология» в медицинских и фармацевтических ВУЗах России.

3. Результаты проведенного диссертантом исследования могут быть рекомендованы к использованию при разработке образовательных программ, факультативных курсов и написании учебных пособий и методических рекомендаций для аспирантов и докторантов, обучающихся по направлениям подготовки «Фундаментальная медицина», «Клиническая медицина» и профилям «Фармакология, клиническая фармакология», «Стоматология», а также ординаторов медицинских специальностей.

В целом диссертация производит благоприятное впечатление, она написана хорошим языком и соответствует всем необходимым требованиям. Автором проделана большая работа, имеющая важное теоретическое и практическое значение. Принципиальных замечаний по работе нет.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мазова Яна Алексеевича «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях пародонта в эксперименте» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии и стоматологии по расширению арсенала отечественных лекарственных средств для топического контроля воспалительных заболеваний пародонта и местной анестезии зубочелюстного аппарата. По акту-

альности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, объему проведенных исследований представленная работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Я.А. Мазов, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.7. Стоматология.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедр фармакологии и клинической фармакологии и ортопедической стоматологии (протокол № 9а от «03» апреля 2024 г.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации

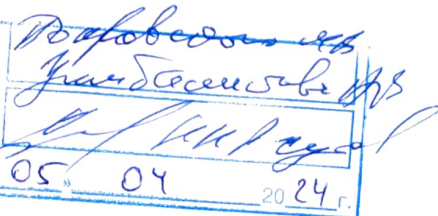


Покровский Михаил Владимирович

Заведующий кафедрой ортопедической стоматологии НИУ «БелГУ», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации



Цимбалистов Александр Викторович



«05» 04 2024 г.

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

телефон: +7(929) 003 86 83; электронная почта: Rector@bsu.edu.ru