

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Яснецова Виктора Владимировича на диссертацию Мазова Яна Алексеевича «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях периодонта в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.7. Стоматология

Актуальность темы

Лечение пародонтита на сегодняшний день является одной из актуальных проблем современной стоматологии. Фармакологические подходы к профилактике и лечению воспалительных заболеваний пародонта основываются на их патогенезе и включают применение антибактериальных, антисептических, противовоспалительных и антиоксидантных средств. Однако в соответствии с современной тенденцией увеличения устойчивости к противомикробным препаратам у патогенов человека, в последние годы возросла антибиотикорезистентность и при данной патологии. Кроме того, уникальная периодонтальная среда с образованием биопленок делает бактерии еще менее чувствительными к антибиотикам.

Профессиональное сообщество столкнулось с рядом вызовов и пришлось к выводу, что для эффективного лечения заболеваний периодонта в настоящее время необходимы новые терапевтические стратегии, включающие противовирусные средства, соединения растительного происхождения, коррекцию микробиоты полости рта и др. Поэтому разработка эффективных и безопасных средств фармакотерапии воспалительных и деструктивных процессов зубочелюстной области остается перспективным направлением современной фармакологии и стоматологии.

В связи с этим актуальность диссертационного исследования Мазова Я.А., посвященного изучению влияния новых солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты – 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноата (ЛХТ-6-17) и диметилфенилацетамида N-ацетил-6-

аминогексаноата (ЛХТ-9-17) – при экспериментальном периодонтите, а также некоторых компонентов их механизма действия, не вызывает сомнений.

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

Для решения поставленных задач автор использовал внеэкспериментальный и экспериментальные методы изучения фармакологической активности новых соединений, обладающих эффективностью в отношении воспалительных заболеваний периодонта.

Необходимый объем экспериментальных исследований, выполненных на достаточном количестве лабораторных животных и биологических объектов (культуры клеток и изолированные клетки), использование современных и адекватных поставленным задачам методов исследования (фармакологических, морфологических, иммуногистохимических, биофизических и др.), высокотехнологичного оборудования, а также соблюдение требований надлежащей лабораторной практики позволяют утверждать, что выводы и положения диссертации экспериментально обоснованы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертации и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, и с применением современного программного обеспечения, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на их основании выводов не вызывает сомнений.

Внеэкспериментальный скрининг «структура–активность» показал

наличие высокой вероятности противовоспалительного и местноанестезирующего действия у вещества ЛХТ-9-17, что было подтверждено при инфраорбитальном однократном введении соединения в виде 2% раствора крысам с экспериментальным периодонтитом и без такового. Развитие анестезии достаточной по глубине и продолжительностью до 120 минут обусловлено ингибированием одиночных натриевых каналов и подавлением проводимости нервного проводника, что было продемонстрировано в экспериментах на окологлоточном вегетативном ганглии брюхоногого моллюска – прудовика большого (*Limnea stagnalis*) и седалищном нерве лягушки озерной (*Rana radibunda*).

Установлено, что исследуемые вещества ЛХТ-6-17 и ЛХТ-9-17 не обладают цитотоксичностью в диапазоне концентраций от 0,0001 до 1000 мкМ, при этом первое соединение в концентрациях 100 мкМ и выше стимулирует пролиферацию фибробластов в клеточной культуре.

Показано, что ЛХТ-6-17 при топическом применении в виде 2% гидрогеля подавляет клеточную экспрессию матриксной металлопротеиназы-2, рецептора-активатора лиганда ядерного фактора-кВ (RANKL), его рецептора RANK и катепсина-К, что свидетельствует об ингибировании активности остеокластов. Кроме того, соединение ингибирует процессы перекисного окисления липидов, а также снижает тканевую концентрацию интерлейкина-1 бета и фактора некроза опухоли-альфа, что обосновывает наличие у него противовоспалительного эффекта.

Практическая значимость работы

Полученные результаты о спектре фармакологической активности (противовоспалительное, остеопротекторное и местноанестезирующее действие) веществ ЛХТ-6-17 и ЛХТ-9-17 могут быть использованы при проведении доклинических исследований кандидатов в лекарственное средство из группы соединений N-ацетил-6-аминогексановой кислоты.

Предложенная в работе лекарственная форма 2% геля может быть использована для создания потенциального лекарственного препарата, содержащего ЛХТ-6-17 или ЛХТ-9-17 в качестве действующего вещества, для топического лечения местнораспространенного воспалительного процесса периодонта.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены и используются в учебной работе кафедр фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, общественного здоровья и здравоохранения, стоматологии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (г. 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).

Оценка объема, структуры и содержания работы

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 139 листах, иллюстрирована 17 рисунками и 3 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, трех глав с описанием собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 200 источников, из которых 189 – зарубежные.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, на которые в ходе выполнения работы даны развернутые ответы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы описаны основные современные подходы фармакологической коррекции поражений маргинального и апикального

периодонта, обсуждается проблема снижения эффективности противомикробной терапии и формирование антибиотикорезистентности, а также роль в развитии заболевания иммунной системы и микробиоты.

В главе «Материал и методы исследования» приведено описание химической структуры исследуемых соединений и лекарственных форм, экспериментальных животных, воспроизводимой патологии периодонта, использованных морфологических, иммуногистохимических и иммунофлюоресцентных методик, способов приготовления клеточных культур и изолированных клеток для проведения исследования *in vitro*, а также методов статистического анализа.

В 3-й главе представлены результаты программного прогнозирования фармакологических свойств и определена цитотоксичность изучаемых соединений на клеточной линии фибробластов человека.

Глава 4 посвящена исследованию эффективности топического применения соединений ЛХТ-9-17 и ЛХТ-6-17 при экспериментальном периодонтите, в том числе их влиянию на микроструктуру альвеолярного отростка и тканей десны, а также воспалительный процесс, перекисное окисление липидов и содержание некоторых внутриклеточных маркеров.

В главе 5 приведены результаты изучения местноанестезирующей активности соединения ЛХТ-9-17 при экспериментальном периодонтите и некоторых компонентов механизма его обезболивающего действия.

В разделе «Заключение» проведен подробный анализ полученных результатов и сформулированы перспективы разработки темы в дальнейшем.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 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 – в

изданиях, индексируемых в международной базе цитирования Scopus, получен 1 патент РФ на изобретение.

Общие замечания по диссертационной работе

Принципиальных возражений диссертация не вызывает, однако в ней, как и в любой большой работе, встречаются опечатки и неточности.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Какой из описанных Вами компонентов механизма действия соединения ЛХТ-6-17 при периодонтите является ключевым?

2. Какое из изученных в работе соединений – ЛХТ-6-17 или ЛХТ-9-17 – является наиболее перспективным для дальнейшей разработки в качестве нового средства фармакотерапии периодонтита?

3. Обосновано ли, по Вашему мнению, комбинированное применение при воспалительных заболеваниях периодонта ЛХТ-6-17 не только местно в форме геля, но и системно в лекарственной форме для приема внутрь по примеру другого производного 3-гидроксипиридина, используемого в стоматологии – этилметилгидроксипиридина сукцината (лекарственный препарат мексидол в таблетках и зубная паста)?

Следует отметить, что сделанные замечания и заданные вопросы не снижают общую положительную оценку диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мазова Яна Алексеевича «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях периодонта в эксперименте» представляет собой самостоятельную квалификационную работу, содержащую решение важной и актуальной задачи фармакологии, клинической фармакологии и стоматологии по поиску и изучению новых средств фармакотерапии воспалительных заболеваний периодонта. По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов и 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Мазов Я.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.7. Стоматология.

Ведущий научный сотрудник –
заведующий лабораторией экспериментальной
и клинической фармакологии,
заместитель заведующего отделом
космической радиобиологии и фармакологии
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Государственный научный центр РФ –
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН),
доктор медицинских наук по специальности
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Яснецов Виктор Владимирович

«15» апреля 2024 г.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А,
телефон: 8 (499) 195-23-63, e-mail: vicyas@yandex.ru

Подпись д.м.н. В.В. Яснецова заверяю

Ученый секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук



Левинских Маргарита Александровна