



«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Мазов Ян Алексеевич в 2018 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности «Стоматология».

В период подготовки диссертации Мазов Я.А. являлся аспирантом кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» с 2020 по 2023 г.

Мазов Я.А. работает в должности старшего лаборанта кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатского экзамена №02-01-36/166 от 29.09.2023 выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.



Научные руководители:

Семелева Елена Владимировна, доктор медицинских наук доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, заведующий кафедрой.

Васильев Юрий Леонидович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной фармакологии и стоматологии – поиску новых способов лечения периодонтита.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Периодонтит — одно из основных хронических воспалительных заболеваний, представляющее наиболее распространенную форму патологии костей у человека.

В результате клеточных ответов на пародонтопатогены в ткани десен или в жидкости десен были идентифицированы многочисленные про- и противовоспалительные медиаторы. Было показано, что среди

медиаторов организма-хозяина, продуцируемых после распознавания микроорганизмов, важную роль в патогенезе периодонтита играют провоспалительные цитокины, факторы внутриклеточной локализации, хемокины, такие как MIF, R3K, поскольку они связаны с миграцией воспалительных клеток и прогрессированием остеокластогенеза. В этом контексте в многочисленных исследованиях изучены стратегии модуляции иммунно-воспалительной реакции организма-хозяина, связанной с заболеваниями периодонта. Некоторые предыдущие доклинические и клинические исследования показали, что как классические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), так и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) способны модулировать иммунно-воспалительную реакцию организма человека. Однако системное применение этих препаратов обычно связано с побочными эффектами, ухудшающими соблюдение пациентами режима их употребления. Все это диктует необходимость разработки новых, в том числе фармакотерапевтических стратегий в топическом лечении периодонтита, в том числе основанных на поиске высокоэффективных и безопасных молекул – кандидатов в лекарственные средства.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Диссертант самостоятельно выдвинул научную гипотезу и сформулировал научный вопрос, в соответствии с которым лично автором были поставлены цель и задачи исследования. Автор лично на основе богатого реферативного материала написал литературный обзор, выбрал и определил методологическую основу работы. Автор лично выполнил внеэкспериментальное прогнозирование активности соединений и изучил их



цитотоксичность. Автором было предложено в качестве базовой модели патологического процесса периодонта использовать модель лигатурного периодонтита у крыс. Лично автор выполнил все эксперименты на лабораторных крысах. Автором самостоятельно проводилось топическое применение гелей исследуемых соединений. Лично автор забирал ткани для исследования, осуществлял их консервацию, проводку. При непосредственном участии автора проводилась микроКТ с обработкой изображений и вычислением показателей. Автор погруженно участвовал в выполнении иммуногистохимического, иммунофлюоресцентного и иммуноферментного исследований. Автор самостоятельно выполнял изучение местного анестезирующего действия соединения ЛХТ9-17 и производил инфраорбитальные инфекции. При непосредственном и включенном участии автора выполнялись исследования на изолированных клетках и препаратах седлищного нерва. Полученные показатели обработаны методами вариационной статистики медико-биологического профиля. Автор участвовал в апробации результатов исследования на форумах различного уровня и опубликовал основные результаты исследования в рецензируемых научных изданиях (6), в том числе журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России (6) и индексируемых международными цитатно-аналитическими системами Web of Science, Scopus (4). Автор является соавтором 1 патента на изобретение Российской Федерации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность положений и выводов диссертации определяется тем следующим: 1) выбор базовой модели патологического состояния соответствует мировой практике неклинических исследований ф фундаментальной фармакологии и экспериментальной стоматологии; 2) дизайн и протокол исследования прошли рассмотрение и признаны соответствующими этическим требованиям при работе с лабораторными

животными; 3) экспериментальные группы составлены из животных одного вида, полученных из сертифицированного питомника и прошедших карантинизацию; 4) количество животных в группах позволяет получить репрезентативные результаты; 5) использованное лабораторное оборудование и расходные материалы, реактивы находились в надлежащем состоянии, сроки годности соответствовали установленным; 6) методы анализа результатов соответствовали современному уровню развития статистической науки.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Установлено, что диметилацетамида N-ацетил-6-аминогексаноат (ЛХТ-9-17) и 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноат (ЛХТ-6-17) вследствие подавления тканевой экспрессии металлопротеиназы-2, рецептора-активатора лиганда ядерного фактора-кВ (RANKL), его рецептора RANK, катепсина-К ограничивают остеокластогенез и обеспечивают сохранение целостности костной ткани при лигатурном периодонтите второго верхнего моляра; ограничение на фоне их топического применения продукции MIF, в также провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета и ФНО альфа сопровождается развитием местного противовоспалительного и антирадикального эффекта. Диметилацетамида N-ацетил-6-аминогексаноат (ЛХТ-9-17) подавляет натриевый ток и ингибирует проведение импульса по нервному волокну, что, наряду с его умеренным цитопротекторным эффектом обуславливает наличие у вещества свойств местного анестетика.

Полученные научные результаты о цитотоксичности, спектре терапевтической активности и потенциальных биологических мишенях могут быть использованы для расширения представлений о фармакологии производных N-ацетил-6-аминогексановой кислоты с органическими заместителями. При проведении доклинических исследований кандидата в лекарственное средство из группы соединений N-ацетил-6-аминогексановой кислоты необходимо учитывать полученные результаты о



противовоспалительном, остеопротекторном и местноанестезирующем действии соединений ЛХТ-6-17 и ЛХТ-9-17.

Форма 2% геля может рассматриваться как перспективная лекарственная форма кандидата в лекарственное средство, содержащего диметилацетамида N-ацетил-6-аминогексаноат (соединение ЛХТ-9-17) и 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноат (соединение ЛХТ-6-17) в качестве действующего вещества, для топического лечения местнораспространенного воспалительного процесса периодонта.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Основные положения и выводы диссертации используются в учебной работе (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).

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Определяется тем, 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).

При патоморфологическом исследовании препаратов верхней челюсти экспериментальных животных было установлено, что экспериментальная терапия в течение 10 суток с применением 2% геля, содержащего соли N-ацетил-6-аминогексановой кислоты, уменьшала тяжесть течения патологического процесса, что выражалось в ограничении воспалительной реакции, сохранении костной основы зуба и альвеолярного отростка. Наибольший эффект установлен у 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноата (ЛХТ-6-17): на фоне назначения содержащего его геля нейтрофильная инфильтрация тканей была минимально выражена, сохранялся цемент второго моляра и костная основа альвеолярного отростка, в меньшей степени, чем на фоне диметилацетамидной соли страдали окружающие патологический процесс мягкие ткани десны.

При изучении молекулярной основы установленного протекторного эффекта впервые показано, что 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноата (ЛХТ-6-17) при топическом применении в виде 2% гидрогеля подавлял клеточную экспрессию матриксной металлопротеиназы-2, рецептора-активатора лиганда ядерного фактора-кВ (RANKL), его рецептора RANK, катепсина-К, что свидетельствовало об ингибировании активности остеокластов, ограничивало активность свободнорадикальных процессов, что в совокупности со снижением тканевой концентрации провоспалительных ИЛ-1бета и ФНО-альфа обосновывало наличие противовоспалительного эффекта в спектре действия вещества.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Важнейшие положения диссертационной работы используются в учебной работе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО



Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Акт № 309 от 23.10.2023.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**  
Исследования в рамках диссертационной «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях периодонта в эксперименте» (исполнитель –Мазов Ян Алексеевич) одобрено на заседании Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет, протокол заседания № 19-23 от 26.10.2023.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**  
Диссертационное исследование соответствует Паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно: п. 1 «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний» и п. 3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях а также на культурах клеток»; Паспорту специальности 3.1.7. Стоматология, а именно: п. 8 «Экспериментальные исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них 3 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при

Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в изданиях, рецензируемых международными базами Scopus, Web of Science – 5, получен 1 патент на изобретение РФ.

**Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:**

1. **Мазов, Я.А.** Соединение n-ацетил-6-аминогексановой кислоты подавляет нервную проводимость / Мазов Я.А., Дмитриев А.А., Пирожков А.С., Блинов Д.С., Тимошкин Д.Е., Термулаева Р.М., Семелева Е.В., Блинова Е.В. // **Вестник Биомедицина и социология.** 2023. Т. 8. № 3. С. 59-64.

2. **Мазов, Я.А.** Изучение эффективности фармакологической композиции с производным диметилацетамида при инфраорбитальной анестезии у крыс с пародонтитом / Мазов Я.А., Блинова Е.В., Semeleva E.V., Елисейкина Е.В., Дагар Е.А., Вавилова О.В., Юрочкина А.М. // **Вестник Биомедицина и социология.** 2022. Т. 7. № 1. С. 88-94.

3. Дагар, Е.А. In vitro экспериментальное изучение тканевой и клеточной токсичности новых лекарственных веществ / Дагар Е.А., **Мазов Я.А.**, Блинова Е.В., Семелева Е.В., Елисейкина Е.В., Ревина Н.В., Тимошкин С.П., Блинов Д.С. // **Вестник Биомедицина и социология.** 2022. Т. 7. № 3. С. 90-94.

**Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:**

1. Blinova, E.V. Novel dimethylacetamide-containing formulation improves infraorbital anaesthesia efficacy in rats with periodontitis / Blinova E.V., Shikh E.V., Novikov A.V., Vediaeva A.P., **Mazov Y.A.**, Kogan E.A., Semeleva E.V., Vasilkina O.V., Yurochkina A.M., Blinov D.S., Lebedev A.B., Lobanova E.G. // **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences.** 2020. Т. 2020. С. 3058735.



2. Semeleva, E.V. Metal-containing taurine compounds protect rat's brain in reperfusion-induced injury / Semeleva E.V., Blinova E.V., Zaborovsky A.V., Gromova I.A., Shukurov A.S., Blinov D.S., Turovsky E.A., Vasilkina O.V., Lobanova E.G., Samishina E.A., **Mazov Ya.A.**, Sokolov A.I., Dergunova Yu.V. // **Research Results in Pharmacology**. 2020. Т. 6. № 4. С. 43-50.
3. Blinova, E. Cerium-containing n-acetyl-6-aminohexanoic acid formulation accelerates wound reparation in diabetic animals / Blinova E., Shimanovsky D., **Mazov Y.**, Demura T., Drozdov V., Butenko A., Sokolov A., Vavilova O., Sukhov A., Pakhomov D., Kilmyashkina M., Deryabina O., Vasilkina O., Alkhatatneh B.A., Shmatok D., Tumutolova O., Blinov D., Samishina E., Skachilova S., Sorokvasha I. et al. // **Biomolecules**. 2021. Т. 11. № 6.
4. Blinova, E.V. Novel hydroxypyridine compound protects brain cells against ischemic damage in vitro and in vivo / Blinova E.N., Turovsky E., Eliseikina E., Igrunkova A., Semeleva E.V., Golodnev G., Termulaeva R., Vasilkina O., Skachilova S.Ya., **Mazov Ya.A.**, Zhandarov K.A., Simakina E., Belanov K.Yu., Zalogin S., Blinov D.S. // **International Journal of Molecular Sciences**. 2022. Т. 23. № 21. С. 12953.
5. Величко, Э.В. Химико-аналитический подход к оценке эффективности местных анестетиков / Величко Э.В., Лобаева Т.А., Рабинович С.А., Васильев Ю.Л., **Мазов Я.А.**, Лобанова Ю.Н. // **Российский журнал боли**. 2023. Т. 21. № 3. С. 35-42

#### **Патенты:**

1. Спрей, обладающий ранозаживляющим и противовоспалительным действием / Скачилова С.Я., Ермакова Г.А., Блинова Е.В., Блинов Д.С., Проскурина О.В., Шилова Е.В., Алешина В.А., Кильмяшкина М.Ф., **Мазов Ян.А.**, Соколов А.И., Желтухин Н.К., Симакина Е.А., Пахомов Д.В., Шматок Д.О. // Патент на изобретение RU 2790489 С2, 21.02.2023. Заявка № 2021113416 от 12.05.2021.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. Морфологические школы сегодня Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. (Воронеж, 2022).
2. XXIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2021)
3. XXIV Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2022)

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Мазова Яна Алексеевича «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях периодонта в эксперименте» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.7. Стоматология.

Заключение принято на совместном расширенном межучрежденческом заседании кафедр общественного здоровья и организации здравоохранения, педиатрии, фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, стоматологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский



государственный университет им. Н.П. Огарева» и кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии, клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 19 человека, в т. ч. докторов наук по рассматриваемым специальностям 8 человек.

Результаты голосования: «за» 19 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 1 от «9» октября 2023 г.

Председатель заседания:

заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор

Вера Ивановна Инчина

Секретарь заседания:

Доцент кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) к.м.н., доцент

Дьячкова Екатерина Юрьевна



"Подпись Инчина В.И. заверяю"  
 Начальника управления кадров  
 Департамента по управлению делами ректора  
 ФГБОУ ВО "МГУ им. Н.П. ОГАРЁВА"  
 1. В.И. Косарева