

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Усмановой Ирины Николаевны на диссертационную работу Мазова Яна Алексеевича «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях пародонта в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.7. Стоматология

Актуальность избранной темы научного исследования не вызывает сомнений. Заболевания пародонта, в основном включающие гингивит и пародонтит, характеризуются воспалительно-деструктивными процессами, которые непосредственно влияют на опорные структуры зубов, что в итоге является одной из наиболее распространенных причин их потери.

Изучение факторов риска влияющих на распространенность заболеваний тканей пародонта имеет важное значение для разработки стратегии общественного здравоохранения по профилактике и своевременному лечению болезней пародонта, что является критерием их стойкой ремиссии. Сегодня очевидно, что помимо борьбы с местными факторами, необходимо более интенсивно исследовать перспективные лекарственные формы и инновационные вещества, направленные на комплексное подавление влияния состава микробиоты пародонтального комплекса, снижения степени хронического воспаления, уменьшения кровоточивости, боли, возникающей при воспалительно-деструктивном течении изучаемой патологии.

Учитывая вышеизложенное, цель и задачи, поставленные в диссертационном исследовании Я.А. Мазова, являются актуальными и ориентированными на непосредственное внедрение в стоматологическую практику.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования определяется рядом научных изысканий, полученных впервые. Диссертационная работа, выполненная в

федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» и федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), характеризуется научной новизной, достоверностью и выверенностью результатов, базируется на достаточном количестве экспериментального материала (60 белых лабораторных крыс-самцов линии Wistar).

Впервые автором в экспериментальной части исследования оценена терапевтическая активность и потенциал 3-гидроксипиридиновой и диметилацетамидной солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при их топическом применении в лечении экспериментального лигатурного периодонтита. Для этого автор впервые провел экспериментальное прогнозирование видов активности и спектра биологических мишеней 3-гидроксипиридина N-ацетил-6-аминогексаноата (соединение ЛХТ-6-17) и диметилфенилацетамида N-ацетил-6-аминогексаноата (соединение ЛХТ-9-17), а также изучил цитотоксичность субстанций в культуре фибробластов. Выбранные фармакологические вещества Ян Алексеевич изучал с точки зрения влияния топического применения 2% геля, их содержащего, на подавление клеточной экспрессии матриксной металлопротеиназы-2, рецептора-активатора лиганда ядерного фактора-кВ (RANKL), его рецептора RANK, катепсина-К, что свидетельствовало об ингибировании активности остеокластов, ограничении активности свободнорадикальных процессов.

Впервые автором доказано, что при инфраорбитальном однократном введении лабораторной крысе с экспериментальным пародонтитом и без такового диметилацетамида N-ацетил-6-аминогексаноат (соединение ЛХТ-9-17) в виде 2% раствора обладает местноанестезирующим действием, 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. Это проявляется как снижением глубины, так и продолжительности действия на 25%.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций. При выполнении диссертационного исследования Я.А. Мазовым использовались современные методы экспериментально-лабораторных исследований, а также стандартные методы неклинических исследований, которые проведены в комплексном мультидисциплинарном подходе, включающем методы молекулярной и фундаментальной фармакологии и фармхимии, экспериментальной стоматологии, молекулярной биологии, патологической анатомии, биохимии и биофизики. Полученные данные обработаны с использованием статистического анализа. Выбор методов исследования полностью соответствовал поставленным задачам. Среди методов использовались: экспериментальное воспроизведение лигатурного периодонтита верхнего второго моляра лабораторной крысы, оценка состояния костной ткани зуба и альвеолярного отростка верхней челюсти с использованием рентгеновского микротомографа. Патоморфологическое исследование образцов альвеолярных отростков верхней челюсти способствовало оценке инфильтрации тканей воспалительными клетками (нейтрофилами, макрофагами), целостность альвеолярной кости и цемента определяли с помощью специальной патоморфологической шкалы в баллах. Иммуногистохимическим методом изучено влияние соединений на морфологию и структуру кости и мягких тканей пародонта, методом иммунофлюоресценции получены данные о экспрессии фактора подавления миграции макрофагов (MIF), фосфодиэстеразы P13K, методом количественного

иммуноферментного анализа (ИФА) определена концентрация ИЛ-1бета и ФНОальфа, изучения местноанестезирующей активности, определения амплитуды потенциала действия изолированного нерва, определения проводимости изолированных натриевых каналов и статистической обработки.

Полученные данные оценены методами вариационной статистики, обобщались автором в форме непрерывных или дискретных величин. Непрерывные величины в зависимости от однородности статистических совокупностей были представлены средней или медианой (при несимметричном распределении признака). Достоверность различий между средними величинами вычисляли с помощью t критерия Стьюдента (при сравнении двух групп) или ANOVA (при сравнении 3 и более групп) с применением post-hoc теста Тьюки, или тестов Крускала-Уоллиса или Манна- Уитни при 5% уровне значимости. Анализ данных выполняли в программной среде STATA 17.3 (США).

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Мазова Я.А. традиционно структурирована, материал изложен логично и последовательно. Объем диссертации составляет 139 страниц машинописного текста, она содержит 17 рисунков и 3 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении в достаточной мере представлена актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определена научная новизна, положения, выносимые на защиту, убедительно описана практическая значимость работы. Для решения поставленной цели сформулированы и последовательно решены 6 задач. Определено 3 научных положения, выносимых на защиту.

В обзоре литературы всесторонне раскрыта рассматриваемая проблема, приведены ассоциированные данные о распространенности заболеваний

позволившие провести эксперимент на высоком методическом уровне. Показаны результаты в обеих группах с учетом созданного объема поражений, в том числе оригинальным методом трехмерной реконструкции: на модели экспериментального лигатурного периодонтита верхнего второго моляра у лабораторных крыс 10-суточная местная аппликация 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. Вносит убедительности результаты иммуногистохимического окрашивания тканей в области патологического процесса на MMP-2.

В главе «Местноанестезирующее действие соединения n-ацетил-6-аминогексановой кислоты ЛХТ-9-17 при экспериментальном пародонтите» представляют интерес сведения, полученные в ходе оценки эффективности проводниковой анестезии с помощью соединения ЛХТ-9-17. Автором получены убедительные данные о том, что не смотря на ацидоз, свойственный воспалительным заболеваниям, была достигнута необходимая для лечебного эффекта глубина местного обезболивания. Этот аспект существенно доказывает новизну и значимость работы, т.к. поиск новых агентов для местной анестезии в последние десятилетия не приводил к доказательным результатам.

Глава «Обсуждение результатов исследования» и выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации логически вытекают из полученных при исследовании данных, сформулированы корректно, подтверждены достаточным объемом материала.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, 3 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований, 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. В опубликованных работах отражены все этапы проведения научной работы, представлены основные результаты исследований по каждому разделу.

В целом диссертация Я.А. Мазова написана грамотно, материал изложен последовательно и логично. Автор владеет научной терминологией, демонстрирует умение анализировать полученные результаты.

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Имеют место быть отдельные опечатки и стилистические неточности, несколько не влияющие на ее безусловно положительную оценку.

Автореферат диссертации Я.А. Мазова на тему «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях периодонта в эксперименте» соответствует материалам диссертации, отражает ее основные положения и написан в традиционной форме. В автореферате и публикациях по изучаемой теме полностью изложены основные положения диссертации.

В ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Какие противопоказания и возрастные ограничения могут быть у предлагаемых Вами соединений в виде геля, если мы ее экстраполируем на человека?

2. С чем, на Ваш взгляд, связана остеопротекторная активность исследуемых Вами веществ при их топическом применении в форме геля?

Заключение

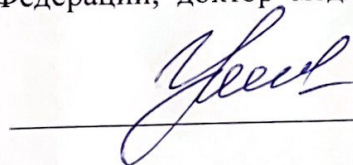
Диссертационная работа Мазова Яна Алексеевича на тему «Эффективность топического применения солей N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при повреждениях периодонта в эксперименте» является законченной научно-квалификационной работой, в которой была решена актуальная научная задача по определению терапевтического потенциала 3-гидроксипиридиновой и диметилацетамидной солей N-ацетил-

6-аминогексановой кислоты при их топическом применении при воспалительных заболеваниях периодонта, имеющая большое значение для фармакологии, клинической фармакологии и стоматологии.

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, Я.А. Мазов, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.7. Стоматология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры терапевтической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.7. Стоматология), доцент



Усманова Ирина Николаевна

23.04.2024г.

Согласна на обработку данных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3 Тел.: +7 (347) 2721160, Факс: +7 (347) 2723751, сайт email:ectorat@bashgmu.ru

